

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. F. Linneweh

Blutzuckerspiegel und Restreduktion bei verschiedenen Erkrankungen im Kindesalter

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Katrin Steffen, geb. Fromm
aus Königsberg

Marburg/Lahn 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. F. Linneweh

Blutzuckerspiegel und Restreduktion bei
verschiedenen Erkrankungen im Kindesalter

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Katrin Steffen, geb. Fromm

aus Königsbarg

Marburg/Lahn 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 13. Juni 1972

geuruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. H. Gepen

Referent: Prof. Dr. F. Linneweh

Correferent: Prof. Dr. C. Jekeris

001	Inhaltsverzeichnis	Seite
100	<u>Einführung</u>	3
101	Methoden der Blutzuckerbestimmung	3
102	Der Begriff der Restreduktion	5
200	<u>Bisherige Befunde in der Literatur</u>	7
210	Normalwerte des Blutzuckers in verschiedenen Altersstufen	7
220	Tagesrhythmik	8
221	Befunde bei fieberhaften Erkrankungen	8
222	Befunde bei akuten Gastroenteritiden	10
223	Befunde bei Hyperbilirubinämien	11
224	Befunde bei neoplastischen Erkrankungen	12
300	<u>Eigene Fragestellung</u>	13
400	<u>Methodik</u>	14
410	Patientenauswahl	14
420	Versuchsanordnung	15
430	Reduktimetrische Bestimmung nach HAGEDORN/JENSEN	16
440	Hexokinase-Methode	19
450	Kritik der Methoden	21
500	<u>Eigene Befunde</u>	23
510	Tagesrhythmik	23
511	Fieberhafte Erkrankungen	25
512	Akute Gastroenteritiden	28
513	Neugeborene mit Hyperbilirubinämie	31
514	Neoplastische Erkrankungen	34
600	<u>Diskussion</u>	38
610	Tagesrhythmik	38
611	Fieberhafte Erkrankungen	39
612	Akute Gastroenteritiden	40
613	Hyperbilirubinämien	41
614	Neoplastische Erkrankungen	42
700	<u>Zusammenfassung</u>	43
002	Literaturverzeichnis	45
003	Tabellen	54
004	Verzeichnis der Reagentien und Lieferfirmen	73
005	Verzeichnis der Abkürzungen	74

Digitized by the Internet Archive
in 2026

100 Einführung

101 Methoden der Blutzuckerbestimmung

Es sind zahlreiche Methoden zur Glucosebestimmung angegeben worden, die bis zum Jahre 1957 fast ausschließlich die reduzierende Eigenschaft der Glucose ausnutzten.

Eine weite Verbreitung fand das 1923 von HAGEDORN und JENSEN angegebene Verfahren, das die Reduktion des Ferricyanids in alkalischem Milieu ausnutzt. Die Glucose bildet hierbei zwar den Hauptanteil des Redoxsystems, jedoch werden auch noch andere, im enteweißten Blut enthaltene reduzierende Substanzen miterfaßt. Dadurch liegen die nach diesem Prinzip ermittelten Werte regelmäßig höher als es dem tatsächlichen Glucosegehalt entspricht.

Diese Methode ist durch Änderungen der proteinfällenden Reagenzien und Oxydationsmittel vielfach variiert worden, um die störenden Substanzen zu eliminieren und dadurch die sogenannte Restreduktion weitgehend zu beseitigen.

FUJITA und IWATAKE (1931) empfahlen die Enteweißung mit Kadmiumhydroxyd. Sie erhielten annähernd reine Glucosewerte, die um 10 - 15 mg% niedriger lagen, als nach der Methode von HAGEDORN und JENSEN. Bei dem Verfahren nach CRESELIUS - SEIFERT (1928) wird das Blut durch Pikrinsäure enteweißt. Der Überschuß an Pikrinsäure wird durch Glucose in alkalischer Lösung zu Pikraminsäure reduziert. Das Verfahren läßt sich zwar schnell und einfach durchführen, jedoch sind die Werte relativ ungenau (NOWACK, NEUMANN, WEISS, 1965). Zusammen mit der Weiterentwicklung der Photometer entstanden eine Reihe colorimetrischer Methoden, die auf der Reduktion von Kupfersalzen beruhen (FOLIN und WU (1920); SHAFER und HARTMANN (1920); SOMOGYI (1930); NELSON (1944); FRANK, KIRBERGER, 1950). Weitere Beispiele sind die Reaktionen mit Anthron (ROE, 1955) und mit Thymol - Schwefelsäure (SCHMIDT, 1955), die auf der Kondensation von Phenolen mit Aldehydgruppen der Kohlehydrate in stark saurer Lösung beruht. Es entstehen heterozyclische Farbstoffe, die colorimetriert werden können. Jedoch sind auch diese Methoden unspezifisch und die Reagenzien zum Teil instabil.

Bei der Ortho - Toluidin - Methode von HULTMANN (1959) werden außer der Glucose nur noch Aldosezucker miterfaßt (Galaktose und Mannose), die im Serum jedoch nur in geringen Konzentrationen vorkommen.

Den entscheidenden Fortschritt brachten die enzymatischen Bestimmungsmethoden. KEILIN und HARTREE benutzten 1948 erstmals die Glucoseoxydase. Dieses Enzym katalysiert die Oxydation der β -Glucose zum delta-Gluconolacton, wobei Wasserstoffperoxyd entsteht, das manometrisch gemessen werden kann. Durch die Kombination der H_2O_2 - Spaltung mittels Peroxydase mit der Oxydation von Leucofarbstoffen (wie o-Toluidin oder o-Dianisidin) wird die Methode wesentlich vereinfacht (TELLER (1956); KESTON (1956)).

Das Prinzip eines optischen Testes zeigte WARBURG 1949 bei der Isolierung der Zymohexase. Diesem Prinzip entsprechend arbeiten Methoden, bei denen das durch Phosphorylierung der Glucose entstandene ADP oder Glucose-6-phosphat über Reaktionen gemessen wird, in denen NAD oder NADP oxydiert bzw. reduziert wird. (siehe Abb. 1)

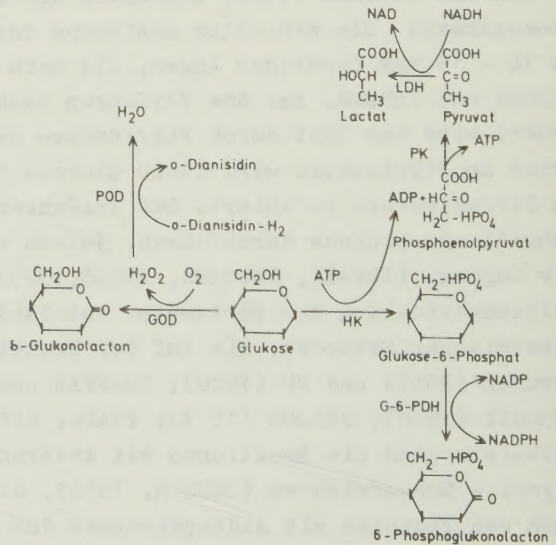


Abb. 1: Darstellung von drei enzymatischen Reaktionswegen der Glucose (Nach Barthelmai und Czok)

PFLEIDERER und GREIN bestimmten 1957 ADP durch Pyruvatkinase und Lactatdehydrogenase katalysierte Reaktionen. Sie wiesen darauf hin, daß auch Fruktose und Glukosamin durch Hexokinase phosphoryliert werden, und somit keine strenge Substratspezifität für Glucose besteht.

Die Möglichkeit, das aus Glucose entstandene Glucose-6-phosphat mit Hilfe der Glucose-6-phosphatdehydrogenase zu 6-Phospho-Gluconat umzusetzen und das reduzierte NADPH zu messen, wurde von SLEIN und CORI (1950) erstmalig zur Aktivitätsbestimmung der Hexokinase angewandt. HOHORST, KREUTZ und BÜCHER (1959) nutzten diese Reaktionsfolge zur Glucosebestimmung. Für eine exakte Glucosebestimmung liegt der Vorteil dieses Testverfahrens in der strengen Substratspezifität der Glucose-6-phosphatdehydrogenase für Glucose-6-phosphat und NADP.

Hochgereinigte Fermentpräparate ermöglichten 1962 BARTHELMAI und CZOK die Weiterentwicklung dieses Testes zu einer routinemäßig anwendbaren Glucosebestimmungsmethode. Heute stehen auf diesem Prinzip beruhende, industriell vorgefertigte Testkombinationen zur Verfügung.

102 Der Begriff der Restreduktion

FUJITA/IWATAKE (1931) und MENDEL/HOOGLAND (1950) bezeichneten in der Annahme, den wahren Glucosegehalt des Blutes bestimmt zu haben, die Differenz zwischen den höheren von HAGEDORN/JENSEN gefundenen Werten und ihren eigenen als Restreduktion. In diese Restreduktion gehen außer Glucose alle im Filtrat enthaltenen, reduzierenden Substanzen ein. Dazu gehören alle reduzierenden Zwischensubstanzen des Kohlehydratstoffwechsels, ferner Glutathion, Fructose, Glucuronsäure, Gluconsäure, Harnsäure, Kreatinin, Kreatin, einige Aminosäuren, außerdem Ascorbinsäure, Adrenalin, Antibiotica u.a.m. (BARTHELHEIMER et al. Seite 658, 1966; SCHMIDT 1966, SCHNOOR 1964).

Als Restreduktion wird heute die Differenz zwischen einer streng für Glucose spezifischen enzymatischen Methode und einer Reduktionsmethode angesehen.

FRANK und KIRBERGER (1950) verglichen die Ergebnisse ihrer

eigenen nach SHAFFER/HARTMANN modifizierten Kuprooxyd-Methode mit den Werten nach HAGEDORN/JENSEN. Weitere Untersuchungen über die Höhe der Restreduktion lieferten DABLES und BAST (1963), EISMANN (1959), LOHMANN (1956), SAIFER und GERSTENFELD (1958), SOMOGYI (1930), FREY (1954) und andere. Eine Zusammenstellung zeigt Tabelle I (modifiziert nach SCHNOOR). Wie aus der Tabelle hervorgeht, schwankt die Höhe der Restreduktion erheblich. Ferner besteht keine einheitliche Meinung darüber, ob dieser Wert bei einzelnen Individuen eine konstante Größe ist. FRANK und KIRBERGER halten die Restreduktion sowohl bei Diabetikern, als auch bei stoffwechselgesunden Personen für konstant (25 - 30 mg%). DABLES und BAST fanden sie inkonstant. Bei ihnen lagen die Werte bei Diabetikern deutlich höher als bei Gesunden.

Über die Änderung der Restreduktion im Verlauf der ersten Lebensjahre finden sich Angaben bei SCHREITER und WUTTKE (1961), KOECHER und HANSEN (1964). Sie finden die Restreduktion bei Neugeborenen und Säuglingen deutlich höher als bei älteren Kindern. KOECHER und HANSEN erwähnen eine Abnahme von etwa 15 mg% bei Säuglingen auf rund 7 mg% bei Schulkindern; SCHREITER und WUTTKE entsprechend eine Abnahme von 45,2 mg% bei Frühgeborenen auf 20,6 mg% mit zunehmender Reife.

200 Bisherige Befunde in der Literatur

210 Normalwerte des Blutzuckers in verschiedenen Altersstufen

Der Blutzucker des Neugeborenen weist wenige Stunden nach der Geburt einen charakteristischen Abfall auf Werte um 25 - 55 mg% enzymatisch auf (WEIKERT (1964), HECK (1952), GLADTKE et al. (1968), WOLF (1960), NORVAL et al. (1949)). Vom 2. oder 3. Lebenstag an erfolgt ein langsamer Anstieg um etwa 2,8 mg% pro Tag (NORVAL et al.), bis zwischen dem 5. Tag (GLADTKE) und der 2. Woche (KOECHER und HANSEN) der während des 1. Lebensjahres normale Blutzucker-Wert um 70 mg% enzymatisch erreicht wird. Die Ergebnisse verschiedener Autoren sind in Tabelle II zusammengefaßt.

Beim Neugeborenen ist der Blutzucker großen Schwankungen unterworfen, da die Regulation noch sehr labil ist. Den Grund hierfür sieht BECKMANN (1959) in der relativen Nebenniereninsuffizienz und einer noch unreifen Glukoneogenese. Die anfänglich niedrigen Blutzucker-Werte werden mit einer unzureichenden Reserve und einer ungenügenden Mobilisierbarkeit des Leberglykogens (BECKMANN, HECK) erklärt.

Die Angaben über den Blutzucker im Kindesalter sind in der Literatur unterschiedlich, was einerseits auf eine recht große Variationsbreite der Nüchterblutzuckerwerte zurückzuführen ist, andererseits methodisch bedingt ist.

Unterschiedliche Bestimmungsmethoden und unterschiedliche Dauer der Nahrungskarenz machen einen Vergleich schwierig. So sind Nüchternwerte beim Säugling nach 4-5 Stunden zu erwarten, bei älteren Kindern erst nach 8 Stunden, einem Zeitraum, nach dem beim Säugling bereits Hypoglykämien möglich sind (GAEDE (1954), KOECHER und HANSEN).

Einen Überblick über Normalwerte im Kindesalter gibt Tabelle III. Wir haben auf Grund der vorliegenden Zahlen auf eigene Normalwerttabellen verzichtet, zumal sich unsere Untersuchungen auf die individuelle Schwankung des Glucosespiegels im Krankheitsverlauf beziehen.

220 Tagesrhythmik

Im gesunden Organismus unterliegt der Kohlehydratstoffwechsel rhythmischen Schwankungen (JAKOBI und BAUMANN (1929), KRASNJANSKI (1935), LANGE und SCHLOOS (1929), SWEENEY (1930), JORES (1935), REGELSBERGER (1935), HOLMGREN (1941), VOGEL (1948)).

Der Blutzucker steigt nach einem morgendlichen Tief im Laufe des Vormittags an und sinkt am Nachmittag bis zum frühen Abend wieder ab. Ein erneuter Gipfel wird kurz nach Mitternacht erreicht, dann sinkt der Blutzucker bis zum Morgen ab. Diese Rhythmik ist bei Neugeborenen und Säuglingen weniger stark ausgebildet. Bei ihnen ist der Glucosespiegel in starkem Maße von exogenen Einflüssen, insbesondere der Nahrungsaufnahme, abhängig (ARBORELLIUS (1938), WILHELM (1949)) und labiler als beim Erwachsenen (HEYMAN und HOWE (1932)).

221 Befunde bei fieberhaften Erkrankungen

Schon 1906 fand LIEFMANN einen erhöhten Blutzucker bei Patienten mit Pneumonie, konnte jedoch nicht entscheiden, ob die Hyperglykämie als Folge der Temperatursteigerung oder als Folge der Pneumonie anzusehen war. 1908 untersuchte HOLLINGER bei ca. 20 Patienten mit Pneumonie und anderen infektiösen Erkrankungen den Blutzucker während länger bestehenden Fiebers. Er fand regelmäßig Hyperglykämien verschiedenen Ausmaßes, die in keinem direkten Verhältnis zur Höhe des Fiebers standen. Er vermutet, daß die vermehrt zirkulierende Glucose benötigt wird, die gesteigerten Verbrennungsprozesse zu unterhalten. FISDALL et al. beschreibt 1925 eine Hyperglykämie bei Kindern mit Fieber. Die Glucosebelastungskurven zeigten einen überhöhten und verlängerten Verlauf.

1932 beschreibt BERG, daß bei febrilen Tuberkulose-Patienten der Blutzucker an der oberen Grenze der Norm liegt, wobei er Nüchternwerte um 125 mg% findet. Er stellte die Hypothese auf, daß in tuberkulösen Herden vermehrt Glucose oxydiert würde und schlug eine Insulin-Therapie vor, um den Blutzucker möglichst

niedrig zu halten und damit eine gesteigerte Oxydation zu verhindern. Insulin als Therapeutikum bei Fieber wurde schon früher von FISDALL et al. (1925) in einer umfangreichen Versuchsserie bei Kindern mit Diarrhoen und "acute intestinal intoxications" erprobt. Sie konnten keinen Einfluß auf den Verlauf der fieberhaften Erkrankungen feststellen und schlugen Glucosegaben vor, da sie wiederholt bei Biopsien nach Infektionskrankheiten eine verfettete und glycogenleere Leber fanden.

Eine verminderte Glucosetoleranz und einen erhöhten Nüchternblutzucker beschreibt JACKSON 1940 bei Kaninchen mit Staphylokokkeninfektionen. Seine Werte liegen aber noch innerhalb der biologischen Variationsbreite. 1946 erschien von PETERS und VAN SLYKE (Seite 342-344) eine zusammenfassende Betrachtung über den Kohlehydratstoffwechsel. Sie stellten fest, daß bei vielen Infektionskrankheiten und bei Fieber eine Hyperglykämie und Glucosurie unterschiedlichen Ausmaßes auftreten kann und die Glucosetoleranz regelmäßig vermindert ist. Der Kohlehydratstoffwechsel kehrte jedoch bald nach der Erkrankung zu seiner normalen Ausgangslage zurück. Es konnten für diese Ergebnisse keine befriedigenden Erklärungen angeführt werden. Die Autoren diskutierten sowohl eine passagere Unfähigkeit der Leber, Glycogen zu speichern, infolge einer toxischen Schädigung als auch eine erhöhte Gluconeogenese aus Proteinen durch vermehrten Gewebsuntergang.

SCHOEN und SÜDHOF beschreiben 1960 nur eine geringfügige Glucosurie ohne wesentliche Erhöhung des Blutzuckers bei fieberhaften Infekten.

NÉMETH und VIGÁS untersuchten 1963 bei 10 Probanden mit künstlich erzeugtem Fieber die Blutzucker-Veränderungen mit einer von MACHO 1957 angegebenen Anthron-Methode. 3-4 Stunden nach Gabe von Typhus-Vakzine stieg die Temperatur auf über 39°C an. Die Autoren fanden bei einer Ausgangslage von $110,6 \pm 4,2$ mg% nach 4 Stunden einen Anstieg um $11,5 \pm 4,6$ mg% und nach 8 Stunden um $21,6 \pm 4,6$ mg% gegenüber dem Ausgangswert, was einem Anstieg von ca 20 % entspricht. Gleichzeitig konnten die Autoren eine Hyperpyruvatämie und eine Hypophosphatämie feststellen. Sie deuteten diese Befunde als einen vermehrten Gly-

cogenabbau in der Leber und einen erhöhten Glucoseumsatz im EMBDEN-MEYERHOFF-Zyklus.

Es ist wiederholt erwähnt worden, daß im Verlauf einer fieberhaften infektiösen Erkrankung der Glycogenvorrat der Leber schwindet (PETERS und VAN SLYKE (1946), HOLLINGER (1908), FISDALL et al. (1925), PASQUINELLI und CALZOLARI (1953), WAKIM (1964)). Es ist nicht eindeutig geklärt, ob dies die Folge einer passageren toxischen Leberschädigung oder eines stark erhöhten Glucosebedarfs ist.

222 Befunde bei akuten Gastroenteritiden

Über das Verhalten der Befunde bei verschiedenen Verdauungsstörungen herrschen unterschiedliche Meinungen. BING und WINDELÖW (1913) finden bei Kindern mit Diarrhoen erniedrigte Blutzucker-Werte. Dagegen geben CHAPIN und MYERS (1919) bei ähnlichen Untersuchungen normale Durchschnittswerte an. Geht die Diarrhoe im Sinne einer Enteritis mit einer Intoxikation und Fieber einher, so geben beide Autorengruppen einen über der Norm liegenden Blutzucker an.

MACRAE und MORRIS (1931) fanden in Übereinstimmung mit früheren Autoren normale oder geringfügig erniedrigte Nüchternwerte. Ein oraler Glucose- oder Laevulosebelastungstest führte zu keinem Anstieg des Blutzuckers. Sie führten dieses Verhalten auf eine Resorptionsstörung des geschädigten Darmepithels zurück. THAYSEN, der 1929 den gleichen Kurvenverlauf bei einer parenteralen Glucosebelastung beobachtete, zog eine toxische Schädigung des endokrinen Systems in Erwägung.

Bei FISDALL et al. (1925) zeigte der Belastungstest hingegen einen überhöhten und prolongierten Anstieg. Ebenso fanden auch LANGSTEINER und STEINITZ (1906), DRAKE und SNELLING (1951) und ADAM (1956) bei der Säuglingsenteritis eine herabgesetzte Glucosetoleranz.

223 Befunde bei Hyperbilirubinämien

Als Ursache der Hyperbilirubinämien bei Neugeborenen kommt einerseits ein vermehrtes Angebot an Hämoglobinaabbauprodukten in Frage, andererseits eine ungenügende Funktion der Leber, die wie folgt aufgliedert werden kann:

- 1) Eine Störung der Diffusion des Bilirubins aus den Lebersinusoiden in die Leberzellen und in das endoplasmatische Retikulum (SCHROETER 1957)
- 2) Eine Störung der Konjugation an Glucuronsäure im endoplasmatischen Retikulum, wobei die Glucuronsäure in aktivierter Form als Uridindiphosphoglucuronsäure durch Glucuronyltransferase mit Bilirubin gekoppelt wird:

UDPG+Bilirubin Glucuronyltransferase → Bilirubin-glucuronid+UDP

Da Bilirubin nur als Glucuronid harnfähig ist, erklären VEST (1959), THEILLE und REICH (1964) die Hyperbilirubinämie mit der ungenügenden Konjugation durch Mangel an Glucuronyltransferase, der bei vielen Tieren und auch beim Menschen nach der Geburt nachgewiesen wurde (KEPP und OELERT, 1963). SCHROETER hält dagegen die mangelnde Aktivität der Glucuronyltransferase beim Menschen für nicht ausreichend bewiesen und erwägt

- 3) eine Störung der Ausscheidung des gekoppelten Bilirubins aus der Leberzelle.

Da die Glucuronsäure ausschließlich aus Glucose gebildet wird, stellten THEILLE und REICH die Hypothese auf, daß Glucosezufuhr die Bilirubinkoppelung fördere. Sie fanden bei Frühgeborenen, denen größere Glucosemengen zugeführt wurden, einen gegenüber normal ernährten im Mittel etwas niedrigeren Bilirubingehalt.

SCHELLONG (1963) fand bei der Untersuchung von 60 Neugeborenen, daß Säuglinge mit einer niedrigen Blutzucker-Konzentration eine ausgeprägtere Bilirubinämie hatten als mit höheren Werten. Er konnte jedoch keine Auswirkungen einer prophylaktischen Glucosezufuhr auf die Bilirubinkonzentration feststellen.

Umgekehrt fand WARD (1953) bei Kindern mit Gelbsucht einen deutlich höheren Blutzucker-Spiegel als bei anikterischen Patienten. Nach WEIKERT (1964) liegt der Blutzucker bei ikterischen Neugeborenen an der oberen Grenze der Norm. Einen signifikanten Unterschied fand er jedoch nicht.

224 Befunde bei neoplastischen Erkrankungen

WARBURG wies 1952 bei Tumorzellen in vitro eine stark erhöhte vorwiegend aerobe Glycolyse nach. SCHMIDT und KUNZ (1957) beschrieben bei Mäusen mit experimentell erzeugten Aszitestumoren nach 2 bis 5 Tagen eine Erhöhung des Blutzuckers, dann jedoch einen Abfall bis weit unter die Norm bei zunehmendem Wachstum des Tumors. Sie erklärten dies mit einem beschleunigten Glucoseumsatz der Tumorzellen. Durch eine frühzeitige Senkung des Blutzuckers konnten sie sogar eine vorübergehende Wachstums- hemmung des Tumors erzielen. Zu gleichen Ergebnissen kamen GORENSEN und TILSER (1955) bei alloxandiabetischen Ratten mit experimentell erzeugten Tumoren, die gegenüber ebenfalls diabetischen Kontrolltieren einen Blutzucker-Abfall zeigten.

Eine Tendenz zur Hyperglykämie und eine verminderte Glucosetoleranz bei Patienten mit Karzinomen wurde 1919 von ROEDERBURG und 1932 von WOODWARD und FRY beschrieben. 1957 veröffentlichten MARKS und BISHOP ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit Leukosen. FIORINA, BATTISTINI und ALEMIO (1965) bestätigten diese Befunde. Sie untersuchten 9 Patienten mit chron. myelotischer und chron. lymphatischer Leukämie und fanden Blutzuckerwerte, die sich an der oberen Normgrenze bewegten (Bestimmung nach FOLIN/WU).

LISKER et al. (1966) fanden bei 66 Patienten mit Neoplasmen der blutbildenden Organe ebenfalls vermehrt hyperglykämische Werte und verminderte Glucosetoleranzen (best. nach SOMOGYI/NELSON). Seine Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung ohne Therapie.

300 Eigene Fragestellung

Es soll im folgenden geprüft werden, ob sich die früher erhobenen Befunde, die einen Einfluß verschiedener Erkrankungen auf den Kohlehydratstoffwechsel zeigen, mit den neuen Bestimmungsmethoden bestätigen lassen.

Bei vier verschiedenen Krankheitsgruppen wird in verschiedenen Stadien der Erkrankung je ein Tagesprofil des Blutzuckers mit einer enzymatischen und einer reduktimetrischen Methode bestimmt. Es soll geprüft werden, ob die nach beiden Verfahren gewonnenen Ergebnisse parallel verlaufen (FRANK und KIRBERGER, 1950), ob die Restreduktion eine inkonstante Größe ist, der keine Bedeutung zukommt (MELLINGHOFF und KOHLEICK (1959), MIDDELTON (1959), MOSENTHAL und LARRY (1950)) oder ob sie im Verlauf einer Erkrankung typische Veränderungen zeigt.

Ferner wird der Einfluß der Erkrankung auf die rhythmischen Tagesschwankungen des Glucosespiegels untersucht.

400 Methodik

410 Patientenauswahl

Folgende vier Krankheitsgruppen wurden für die Untersuchung ausgewählt:

- a) Klein- und Schulkinder mit Temperaturerhöhung von mindestens 38.5°C , die länger als 12 Stunden bestand. Es handelt sich dabei um Fälle mit Infekten der oberen Luftwege (6), Otitis media (3), Pneumonie (3), Pyelonephritiden (2) und Masern (1).
- b) Säuglinge und Kleinkinder mit akuten Gastroenteritiden.
- c) Neugeborene (3-6 Tage alt) mit einer Hyperbilirubinämie über 15 mg%. Ausgeschlossen wurden Säuglinge mit Blutfaktoreninkompatibilität.
- d) Kinder im Alter von 1-14 Jahren mit neoplastischen Erkrankungen: Chron. lymphat. und myeloische Leukämien (5), Lymphogranulomatose (1), maligne Retikulose (1), Retinoblastome (2) und Hirntumor (1).

Die untersuchten Kinder wurden ausnahmslos stationär behandelt. Um störende Faktoren auszuschließen, wurden bei allen Patienten folgende Untersuchungen durchgeführt:

- 1) Best. der Transaminasen zum groben Ausschluß einer Leberschädigung.
- 2) Best. des Serumharnstoffes, einerseits zum Ausschluß einer Niereninsuffizienz, zum anderen zur Beurteilung der Restreduktion, in die der Harnstoff entscheidend mit eingeht.
- 3) Best. der Serumkonzentrationen von Kalium, Natrium, Calcium und Chlorid.
- 4) Best. des Blut-pH.
- 5) Ausschluß eines Diabetes mellitus durch Familien- und Eigenanamnese (Es ergaben sich auch bei den Untersuchungen in keinem Fall Werte, die das Vorliegen eines Diabetes mellitus wahrscheinlich machten).

Ergaben sich bei den Laboruntersuchungen pathologische Werte, so wurden diese Kinder nicht in die Untersuchungsgruppen aufgenommen. Das galt auch für Patienten, bei denen ein Malab-

sorptionssyndrom nachgewiesen werden konnte.

Es konnten nicht alle möglichen Fehlerquellen ausgeschlossen werden. So war die Ernährung der Pat. mit Gastroenteritiden an den ersten beiden Bestimmungstagen fettärmer als am letzten. Bei einigen Kindern kann eine psychische Erregung durch klinische Untersuchungen (Röntgen, EKG, Blutentnahmen u.ä.) vorgelegen haben. Dies gilt besonders für den ersten Tag.

420 Versuchsanordnung

Der Blutzucker wurde als Tagesprofil an drei verschiedenen Tagen bestimmt. Die erste Bestimmung wurde vorgenommen, wenn in der 1. Gruppe das Fieber 38.5°C und mehr betrug, in der 2. Gruppe eine Diarrhoe mit mindestens 5 dünnen Stühlen pro Tag vorlag, in der 3. Gruppe der Serumbilirubingehalt $15\text{ mg\%}$ überschritt, in der 4. Gruppe eine neoplastische Erkrankung diagnostiziert wurde; in der Regel am zweiten Klinikstag.

Der zweite Bestimmungstag wurde angesetzt, wenn

1. das Fieber unter 37.5°C abgesunken war,
2. die Stühle sich wieder normalisiert hatten,
3. der Bilirubinwert rückläufig war,
4. mit der Steroidtherapie begonnen wurde,

was bei allen vier Gruppen meist ein bis zwei Tage nach dem ersten Bestimmungstag der Fall war.

Die dritte Bestimmung wurde wenige Tage vor der Entlassung durchgeführt, in den meisten Fällen nach 10 bis 14 Tagen. Da zu diesem Zeitpunkt mit einer Normalisierung der Stoffwechsellage zu rechnen war, dienten diese Werte als Bezugswerte für die vorangegangenen Tage.

Eine Ausnahme bildet die 4. Gruppe. Trotz der in manchen Fällen erreichten Remission können die Ergebnisse des dritten Bestimmungstages nicht als Normalwerte angesehen werden.

Bei der 3. Gruppe wird zu berücksichtigen sein, daß der Blutzucker in der ersten Lebenswoche physiologischerweise

ansteigt. Es müssen also die in der Literatur angegebenen Normalwerte dazu in Beziehung gesetzt werden.

Es wurden an jedem Bestimmungstag drei Blutproben entnommen: morgens nüchtern um 8.00 Uhr, um 12,15 Uhr und um 16,30 Uhr jeweils vier Stunden nach der vorausgegangenen Mahlzeit.

Die Kinder erhielten an den Untersuchungstagen eine genormte Kost mit konstantem Kohlehydratanteil. Es wurde streng darauf geachtet, daß an den Untersuchungstagen keine zusätzliche Nahrungsaufnahme erfolgte und Bettruhe eingehalten wurde.

Das Blut wurde bei den Säuglingen aus der Ferse, bei älteren Kindern aus der Fingerbeere entnommen. Das erste austretende Blut wurde verworfen und nur die ohne Druck nachfließenden Tropfen mit einer geeichten 0,1 ml Blutzuckerpipette aufgezo-

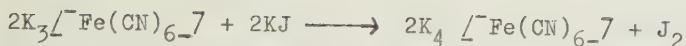
gezogen. Die morgens und mittags entnommenen Blutproben wurden direkt nach der Entnahme nach der HAGEDORN/JENSEN-Methode bis zur Inkubation mit Kaliumferrizyanid aufgearbeitet, im Kühlschrank bis zum Abend aufbewahrt und zusammen mit den Nachmittagsproben und den enteiviweißten Proben der Hexokinasemethode bestimmt.

Es wurden bei beiden Methoden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt und je 2 Leerwerte und 2 Standardlösungen (100 mg%) mitbestimmt.

430 Reduktimetrische Glucosebestimmung nach HAGEDORN-JENSEN

Prinzip

Blut wird mit Zinksulfatlösung enteiviweißt. Im eiweißfreien Filtrat wird Glucose in alkalischem Milieu durch das dreiwertige komplexgebundene Eisen des Kaliumferricyanids zu Glukonsäure oxydiert. Daneben entsteht in kleinen Mengen Glycerinaldehyd und Methylglyoxal (HINSBERG, LANG, Seite 320, 1957). Das entstandene Kaliumferricyanid wird durch Zinksulfat als Komplexsalz ausgefällt, wodurch ein vollständiger Umsatz des Ferricyanids erreicht wird. Das vom Blutfiltrat nicht reduzierte, überschüssige Ferricyanid oxydiert in saurem Milieu Jodid zu Jod:



Es wird also eine dem Ferricyanid äquivalente Menge Jod freigesetzt, die mit Thiosulfat und Stärke als Indikator redoxiometrisch zurücktitriert wird.

Reagentien

Vorratslösungen:

- (1) Zinksulfatlösung 45 %
 $ZnSO_4 \cdot 7 H_2O$ p.a. ¹⁾ 45 g
 Aqua bidest. ad 100 ml
- (2) Zinksulfat-Kochsalz-Lösung ²⁾
 $ZnSO_4 \cdot 7 H_2O$ p.a. ¹⁾ 50 g
 $NaCl$ p.a. ³⁾ 250 g
 Aqua bidest. ad 1000 ml
- (3) Kalium-Jodid-Lösung 12,5 % ⁴⁾
 KJ p.a. ⁵⁾ 12,5 g
 Aqua bidest. ad 100 ml

Arbeitslösungen:

- (4) Kaliumferricyanidlösung 0,005-n ⁶⁾
 $K_3Fe(CN)_6 \cdot 3 H_2O$ p.a. ⁷⁾ 1,65 g
 Aqua bidest. ad 1000 ml
- (5) Essigsäure 3 % ⁸⁾
- (6) Stärke-Kochsalz-Lösung ⁹⁾
 Stärke (löslich, nach Zulkowski) ¹⁰⁾ 1 g
 in 5 ml Aqua bidest. lösen
 Gesättigte Kochsalzlösung ad 100 ml
- (7) Natronlauge 0,1-n ¹¹⁾
- (8) Natriumthiosulfat-Lösung 0,005-n ¹²⁾
 $Na_2S_2O_3 \cdot 5 H_2O$ p.a. ¹³⁾ 0,124 g
 Aqua bidest. ad 100 ml

- (9) Kaliumjodat-Lösung 0,005-n ¹⁴⁾
KJO₃ p.a. ¹⁵⁾ 0,1783 g
Aqua bidest. ad 1000 ml
- (10) Zinksulfat-Lösung 0,45 %
Lösung (1) mit Aqua bidest. 1 : 99 verdünnen
- (11) Zinksulfat-Kochsalz-Kaliumjodid-Lösung
Lösung (2) und Lösung (3) 4 : 1 mischen

Durchführung

0,1 ml Kapillarblut in ein Reagenzglas mit 5 ml Zinksulfat (Lösung 10) pipettieren. 1,0 ml NaOH (Lösung 7) zufügen, umschütteln und sofort für 3 min. bei 100°C im Glycerinbad inkubieren. Anschließend heiß durch Spezialfilterpapier¹⁶⁾ in weite Reagenzgläser filtrieren. Zweimal mit heißem Aqua bidest. nachspülen. Das etwa 15 ml messende Filtrat wird mit exakt 2 ml Kaliumferricyanid (Lösung 4) versetzt und sofort 15 min. bei 100°C inkubiert. Abkühlen im Wasserbad, 2 ml Zinksulfat-Kochsalz-Kaliumjodidlösung (Lösung 11) und 2 ml Essigsäure (Lösung 4) zugeben. Es tritt durch Ausfällung von Zinkferricyanid eine Trübung auf. Zwei Tropfen Stärkelösung (Lösung 6) hinzugeben, mit Natriumthiosulfat (Lösung 8) bis zum Verschwinden der Blaufärbung titrieren.

Der Faktor der Thiosulfatlösung wird gegen Kaliumjodat (Lösung 9) als Urtitersubstanz bestimmt.

Die Berechnung des Blutzuckers in mg% erfolgt an Hand einer Umrechnungstabelle (HAGEDORN/JENSEN), da zwischen Ferricyanid und Glucose nur eine quantitative Abhängigkeit, jedoch keine lineare Proportionalität besteht. Der scheinbare Glucosegehalt eines jeweils mitgeführten Leerwerts ist von dem tabellarisch ermittelten Blutzucker-Wert abzuziehen.

440 Hexokinase - Methode

HK katalysiert in Gegenwart von Magnesiumionen die Phosphorylierung von Glucose durch ATP:



G-6-P wird in Gegenwart von NADP durch G-6-PDH oxydiert:



Unter geeigneten Bedingungen verlaufen beide Reaktionen stöchiometrisch. Das nach (2) entstehende NADPH wird bei 366 nm spektrophotometrisch bestimmt und dient als Maß für das nach (1) gebildete G-6-P.

Die durch HK bewirkte Extinktionsänderung wird wie folgt in Glucosekonzentration (mg%) umgerechnet:

$$\frac{\Delta E \cdot V_t \cdot F \cdot 180 \cdot 10^5}{\epsilon \cdot d \cdot V_u} = \text{mg\%}$$

ΔE	= Extinktionsänderung
V_t	= Volumen des Testansatzes in ml
F	= Blutverdünnungsfaktor
180	= Molekulargewicht der Glucose
10^5	= Umrechnungsfaktor von g/ml auf mg%
ϵ	= molarer Extinktionskoeffizient von NADPH bei 366 nm und 25°C; $3,3 \cdot 10^6$ (cm ² /Mol)
d	= Schichtdicke der Küvette in cm
V_u	= Volumen des enteiweißten Überstandes in ml

Reagentien

(1) Perchlorsäure 0,2-n

HClO ₄ 70%	28,5 ml	17)
Aqua bidest.	ad 1000 ml	

(2) Triäthanolamin-Puffer 0,5 molar pH 8,0

TRA-HCl	92,83 g	18)
in 950 ml Aqua bidest. lösen, pH mit 10 n-KOH		
einstellen, Aqua bidest. ad 1000 ml		

(3) Magnesiumchlorid-Lösung 0,5 molar

MgCl ₂	4,76 g	19)
Aqua bidest.	ad 10 ml	

(4) ATP-Lösung 150-mM

ATP	546 mg	20)
TRAP	ad 6 ml	
(Eine Woche im Kühlschrank haltbar)		

(5) NADP-Lösung 30-mM

NADP	126 mg	21)
Aqua bidest.	ad 5 ml	
(Eine Woche im Kühlschrank haltbar)		

(6) G-6-PDH 5mg/ml; 140 U/mg 22)

(7) HK 10mg/ml; 140 U/mg 23)

Die Tests wurden gering modifiziert nach der von BARTHELMAI und CZOK (1962) angegebenen Methode durchgeführt. 0,1 ml Kapillarblut wurden mit einer geeichten Blutzuckerpipette aufgezogen und sofort zur Enteiweißung in ein Zentrifugenglas mit 0,9 ml HClO_4 (Lösung 1) ausgeblasen. Spülen der Pipette durch einmaliges Aufziehen und Ausblasen. Zentrifugieren 5 min. bei 3000 U/min. Es werden nacheinander in die Küvette pipettiert:

1,68 ml TRAP (2)

0,05 ml MgCl_2 (3)

0,02 ml ATP (4)

0,05 ml NADP (5)

0,2 ml enteiweißter Überstand

0,0025 ml G-6-PDH (6)

Die Ausgangsextinktion wird bei 366 nm, 25°C und einer Schichtdicke von 1 cm im Photometer EPPENDORF²⁴) gemessen. Durch Zugabe von 0,0025 ml Hexokinase (7) wird die Reaktion gestartet. Der Endpunkt ist nach 3 bis 6 min. erreicht und bleibt über mindestens eine Stunde konstant.

Werden die hier angegebenen Mengen verwendet, vereinfacht sich die Berechnung wie folgt:

$$\Delta E \cdot 546 = \text{Glucose in mg\%}.$$

450 Kritik der Methoden

Die reduktimetrische Methode nach HAGEDORN/JENSEN ist mit einer gewissen Fehlerbreite belastet. SCHMIDT (1963) findet eine Streuung um $\pm 7\%$. SCHNOOR et al. (1964) gibt eine mittlere Abweichung von 6,9 % an, während NOWACK et al. (1965) einen relativen Fehler von 4,94 % angibt. Dies ist verständlich bei einer Methode, die mindestens 13 Arbeitgänge und 9 Reagentien erfordert. Die enzymatische Methode weist eine wesentlich geringere Fehlerbreite auf, die zwischen $\pm 1\%$ (BARTHELMAI) und $\pm 3\%$ liegt (SCHNOOR). Sie ist wesentlich einfacher und zeitsparender in der Durchführung. Nachdem die heute im Handel erhältliche Hexokinase so weit gereinigt ist, daß sie fast keine Gluthationreduktase und Phosphoglucoseisomerase

enthält, entfallen auch die von SCHMIDT (1963) angegebenen Störmöglichkeiten durch Gluthation und Fructose. Die Methode ist spezifisch für Glucose, bedingt durch die Substratspezifität der G-6-PDH und NADP.

Bei der jeweils mitgeführten Glucosestandardlösung wurde nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN ein mittlerer Fehler von $\pm 5,2 \%$, mit der Hexokinase-Methode einer von $\pm 2,5 \%$ gefunden.

Der relativ niedrige Fehler bei der HAGEDORN-JENSEN-Methode ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß unsere Werte weitgehend in dem für diese Methode günstigen Bereich von 80 - 120 mg% lagen.

500 Eigene Befunde

510 Tagesrhythmik des Glucosespiegels

Bei einer normalen Tagesrhythmik des Glucosespiegels liegen die 8.00 Uhr- und 16.30 Uhr-Werte deutlich unterhalb des Maximums um 12.15 Uhr. Nach KLAUS (1966) soll sogar bei normaler Nahrungsaufnahme zwischen 15 Uhr und 16 Uhr ein Minimum des Glucosespiegels liegen.

Betrachten wir diejenigen Tagesverläufe als normal, bei denen die 8.00 Uhr- und 16.30 Uhr-Werte unter dem Mittagswert liegen, so ergibt sich folgendes Bild:

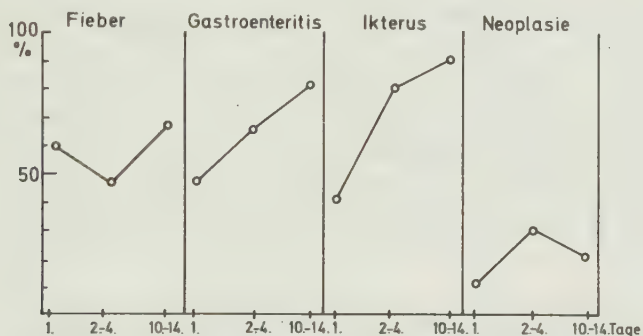


Abb. 2 Prozentsatz der Pat. mit normaler Tagesrhythmik des Glucosespiegels am 1., 2. und 3. Untersuchungstag (enzymat. Bestimmung).

Bei den Kindern mit Fieber haben zunächst etwas mehr als die Hälfte eine normale Tagesrhythmik. In der hypoglycämischen Phase kurz nach der Entfieberung zeigt sich dann eine zunehmende Störung. Erst nach 10-14 Tagen haben ca. drei Viertel der Patienten wieder eine normale Rhythmik. Eine deutliche Normalisierung von ca. 40 % auf 90 % der Patienten im Verlauf des Klinikaufenthaltes fanden wir in den Gruppen mit Gastroenteritis und Hyperbilirubinämie.

Bei diesen drei Gruppen verläuft die Normalisierung der Tagesrhythmik in etwa parallel zur Normalisierung des Glucosespiegels (siehe Abb. 4, 8 und 12). Erstaunlich ist noch der fast identische Verlauf der prozentualen "Normalisierungskurven"

mit den Angaben der Tagesmittelwerte in Relativprozenten. Dabei scheinen erniedrigte Tagesmittelwerte des Glucosespiegels auch zu einer deutlichen Störung der Tagesrhythmik zu führen, während erhöhte Glucosespiegel die Tagesrhythmik nicht so häufig beeinflussen.

Bei den neoplastischen Erkrankungen zeigt nur 1 von 10 Kindern bei der Aufnahme eine normale Rhythmik, und es ist während des Krankenhausaufenthaltes kaum eine Tendenz zur Normalisierung erkennbar.

Bei den reduktimetrisch ermittelten Werten zeigt die Tagesrhythmik andere Verhältnisse als bei der enzymatischen Bestimmung.

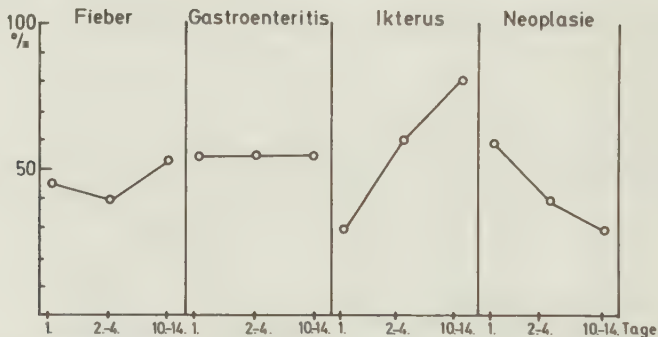


Abb. 3 Prozentsatz der Pat. mit normaler Tagesrhythmik der Gesamtreduktion am 1., 2. und 3. Untersuchungstag (Bestimmung nach HAGEDORN/JENSEN).

Die Tendenz zur Normalisierung der Tagesrhythmik ist bei den Patienten mit Fieber ähnlich und liegt nur auf einem etwas niedrigeren prozentualen Niveau. Bei den Gastroenteritiden zeigt sich hier, im Gegensatz zu den enzymatischen Werten, jedoch kein Anstieg im Verlauf von zwei Wochen. Nur die Hälfte der Kinder hat eine normale Tagesrhythmik.

Bei den Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie nimmt mit zunehmendem Alter bei beiden Bestimmungsmethoden die Zahl der Kinder mit normaler Rhythmik deutlich zu, jedoch finden sich bei der reduktimetrischen Bestimmung jeweils weniger Patienten mit normaler Tagesrhythmik als bei der enzymatischen Bestimmungsmethode.

Bei den Patienten mit Neoplasien weichen die Ergebnisse beider Methoden deutlich voneinander ab. Am ersten Untersuchungstag zeigen nach der enzymatischen Methode nur 1, nach der redukt. Methode 6 von 10 Kindern einen normalen Tagesrhythmus des Glucosespiegels. An allen drei Untersuchungstagen weisen nach der redukt. Methode mehr Kinder einen normalen Rhythmus auf, als es den enzymatisch ermittelten Werten entspricht. Bei den drei zuvor beschriebenen Gruppen sind die Verhältnisse umgekehrt.

511 Fieberhafte Erkrankungen

In dieser Gruppe wurde der letzte Bestimmungstag, kurz vor der Entlassung aus der Klinik, als individueller Normalwert des Blutzuckers angesehen. Die prozentuale Abweichung der vorhergegangenen Werte und ihre Standardabweichung ist in den folgenden Abbildungen dargestellt. Da die Restreduktion die zuvor diskutierten größeren Schwankungen nicht zeigte, wurden hier die Mittelwerte aller drei Bestimmungstage in mg% angegeben.

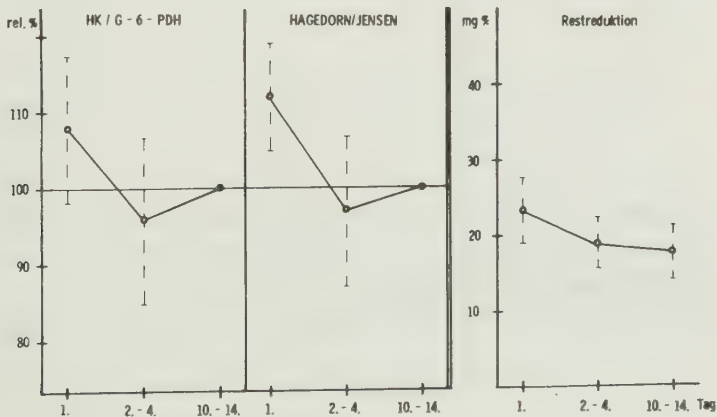


Abb. 4 Tagesmittelwerte und Standardabweichung von Blutzucker und Restreduktion bei 15 Pat. mit fieberhaften Erkrankungen (Blutzucker in rel.% bezogen auf den 10.-14. Tag)

Am 1. Untersuchungstag bestand bei allen Kindern eine Temperaturerhöhung zwischen $38,5^{\circ}\text{C}$ und max. $40,2^{\circ}\text{C}$. Hier findet sich als Tagesmittelwert sowohl bei der enzymatischen als auch bei der Methode nach HAGEDORN/JENSEN ein Anstieg über die Norm, der bei der reduktimetrischen Methode noch deutlicher ist. Bei der enzymatischen Methode ergeben sich bei 3 Kindern (Tab. IV, Nr. 5, 8, 12) Werte wenig unter 100 rel.%, bei der reduktimetrischen liegen alle Werte über 100 rel.%.

Am 2. Bestimmungstag, dem 1. Tag nach Abklingen des Fiebers, liegen die Mittelwerte bei beiden Methoden unter 100 rel.%, bei etwas größerer Streubreite als am 1. Tag.

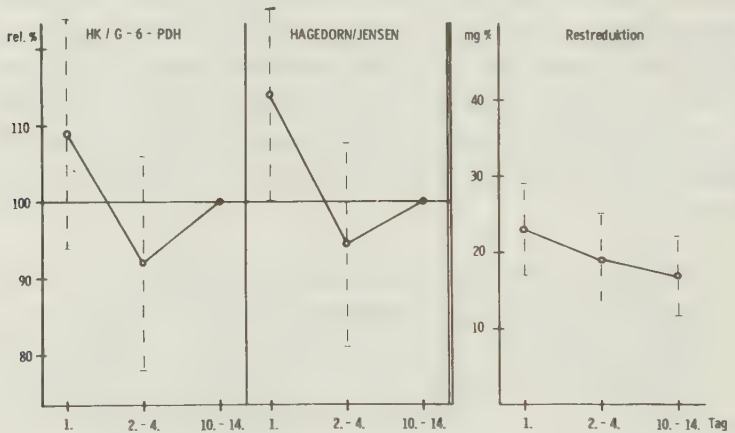


Abb. 5 Mittelwerte und Standardabweichung von Blutzucker und Restreduktion bei 15 Pat. mit Fieber
Nüchternwerte (8.00 Uhr)
(Blutzucker in rel.% bezogen auf den 10.-14. Tag)

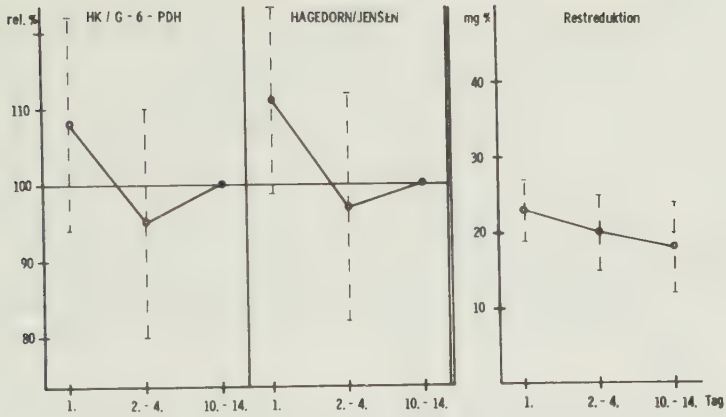


Abb. 6 12,15 Uhr-Werte (Legende wie Abb. 5)

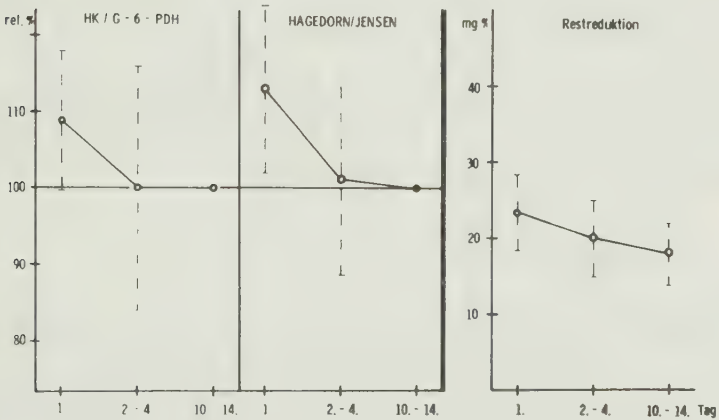


Abb. 7 16,30 Uhr-Werte (Legende wie Abb. 5)

Der Verlauf der Blutzucker-Kurven und der Restreduktion zu verschiedenen Tageszeiten entspricht dem der Tagesmittelwerte (Abb. 5-7; Tab. V-VII). Die Blutzucker-Werte des 1. Tages liegen jeweils über denen des 3. Bestimmungstages, wobei auch die relativen Werte nach HAGEDORN/JENSEN über denen der enzymatischen Methode liegen. Die drei Mittelwerte zu den verschiedenen Zeiten des 1. Tages variieren nur um 3 rel.%. Die Streuung nimmt zum Nachmittag hin ab und ist bei der Bestimmung nach HAGEDORN/JENSEN geringer als bei der enzymatischen Methode.

Die Blutzucker-Werte des 2. Bestimmungstages liegen morgens und mittags unter denen des 3. Tages, abends entsprechen sie diesem.

Die Nüchternwerte (8.00 Uhr) sind nach beiden Methoden die niedrigsten und steigen zum Nachmittag hin an, wobei die enzymatischen Werte immer niedriger bleiben als die reduktiometrisch bestimmten. Die Streubreiten zeigen am Nachmittag ein Minimum.

Die Restreduktion zeigt zu allen Tageszeiten und entsprechend auch als Tagesmittelwert einen annähernd gleichen Verlauf. Ihre Größe nimmt vom 1. zum 3. Bestimmungstag kontinuierlich ab. Sie zeigt unter Fieber einen Durchschnittswert von $23,6 \pm 4,2$ mg%, bei normaler Stoffwechsellaage vor der Entlassung einen Mittelwert von $18,3 \pm 3,6$ mg%. Die Standardabweichung schwankt zwischen $\pm 3,6$ und $\pm 6,4$ mg%.

512 Akute Gastroenteritiden

Die Tagesmittelwerte liegen im akuten Stadium der Erkrankung mit $86,2 \pm 9,4$ rel.% bei der enzymatischen und $89,7 \pm 11,2$ rel.% bei der redukt. Methode unter der Norm. Danach steigen die Blutzucker-Werte bis zum 2. Untersuchungstag an, ohne jedoch die Norm zu erreichen (Abb. 8; Tab. VII)

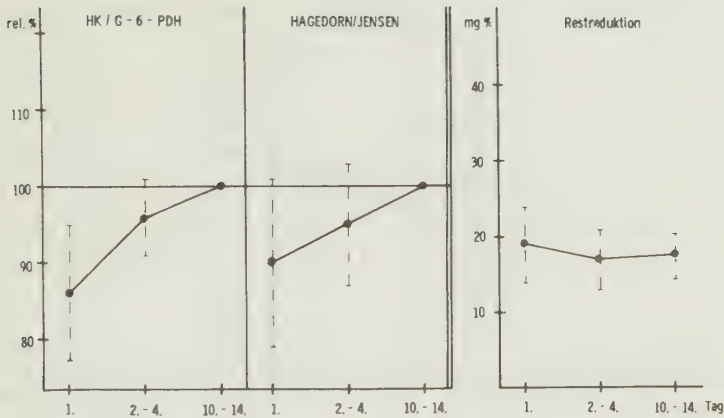


Abb. 8 Tagesmittelwerte und Standardabweichung von Blutzucker und Restreduktion bei 11 Pat. mit akuten Gastroenteritiden (Blutzucker in rel% bezogen auf den 10.-14. Tag)

Erwähnenswert ist das Kind Nr. 3 (9 Monate alt), das während des gesamten Krankenhausaufenthaltes konstante Tagesmittelwerte aufweist, 83-85 mg% enzymatisch, 98-99 mg% reduktimetrisch. Auch die maximalen Schwankungen der Einzelwerte zwischen 80 mg% und 90 mg% (enzymatisch) und 92 mg% und 107 mg% (reduktimetrisch) halten sich in engen Grenzen. Die Restreduktion zeigt mit 14-15 mg% der Tagesmittelwerte und 11 mg% bis 18 mg% der Einzelwerte auch keine wesentliche Schwankung. Eine Ursache für diese Konstanz konnten wir auch mit weiteren Funktionsproben nicht ermitteln.

Die Blutzucker-Werte zu verschiedenen Tageszeiten verhalten sich ähnlich den Tagesmittelwerten, sie steigen allmählich an. Auffällig ist die große Schwankungsbreite am Nachmittag des 1. Bestimmungslages.

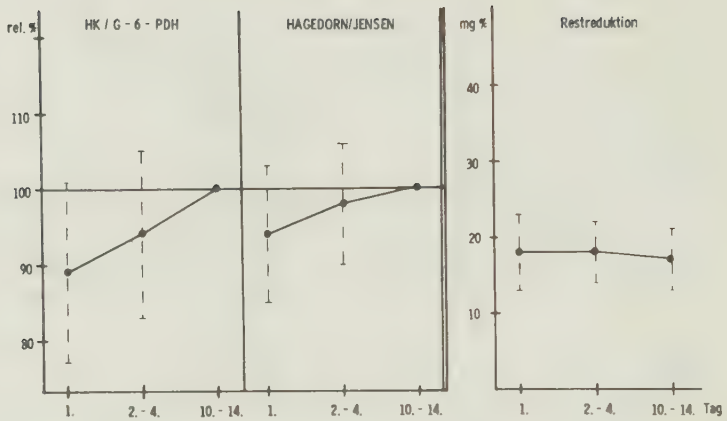


Abb. 9 8.00 Uhr-Werte (Legende wie Abb. 8)

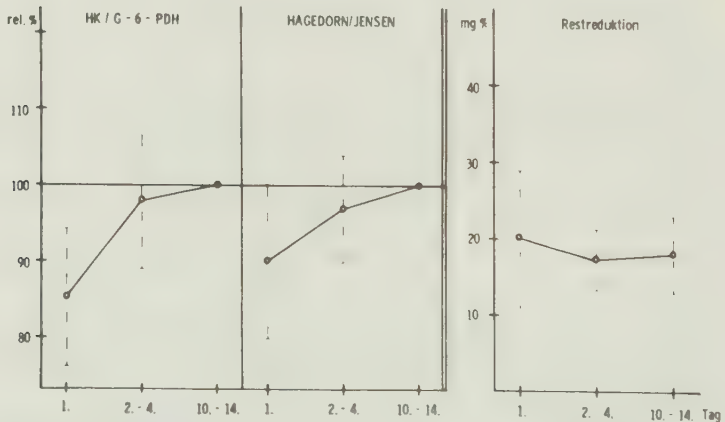


Abb. 10 12,15 Uhr-Werte (Legende wie Abb. 8)

Die Restreduktion zeigt um 12,15 Uhr und um 16,30 Uhr einen den Tagesmittelwerten ähnlichen Verlauf. Es finden sich bei den Tagesmittelwerten im akuten Stadium der Erkrankung mit $19,1 \pm 5,1$ mg% die höchsten Werte, die dann auf $17,1 \pm 4,1$ mg% bzw. $17,6 \pm 3,4$ mg% am 2. und 3. Bestimmungstag sinken.

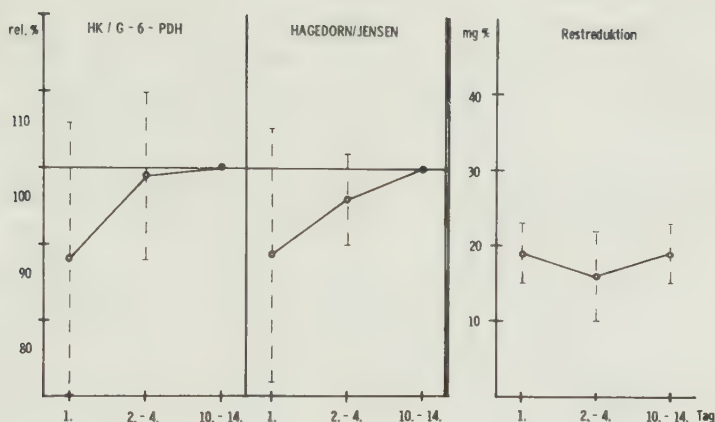


Abb. 11 16.30 Uhr-Werte (Legende wie Abb. 7)

513 Neugeborene mit Hyperbilirubinämie

Dem allmählichen Anstieg des Blutzuckers in den ersten Lebens-
 wochen entsprechend, findet sich auch in dieser Gruppe ein An-
 stieg des Blutzuckers bis zum Normwert am 10.-14. Tag (bei
 gleichzeitigem Abfall des Bilirubins zur Norm), der bei beiden
 Bestimmungsmethoden deutlich ist.

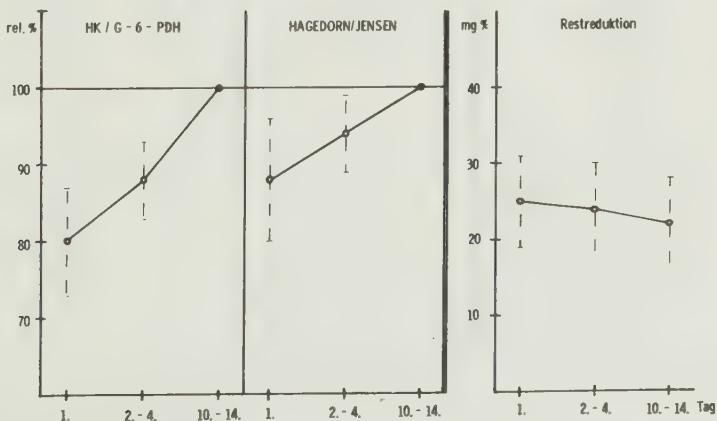


Abb.12 Tagesmittelwerte und Standardabweichung von Blutzucker und
 Restreduktion bei 10 Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie
 (Blutzucker in rel% bezogen auf den 10.-14. Tag)

Während die reduktimetrischen Werte vom ersten bis zum dritten Bestimmungstag einen linearen Anstieg zeigen, ist bei der enzymatischen Methode der Anstieg vom zweiten zum dritten Untersuchungstag steiler als vom ersten zum zweiten. Beide Anstiege sind steiler als bei der Methode nach HAGEDORN/JENSEN. Der reine Glucosegehalt zeigt also im Verlauf der Untersuchung eine prozentual größere Abweichung von der Norm als die mit der reduktimetrischen Methode erfaßten Substanzen.

Die Mittelwerte der prozentualen Abweichung zu verschiedenen Tageszeiten zeigen einen Anstieg der Blutzuckerwerte vom ersten bis zum letzten Untersuchungstag.

Zu allen Tageszeiten sind die Anstiege der enzymatisch bestimmten Werte steiler als die Anstiege der zugehörigen reduktimetrischen Werte.

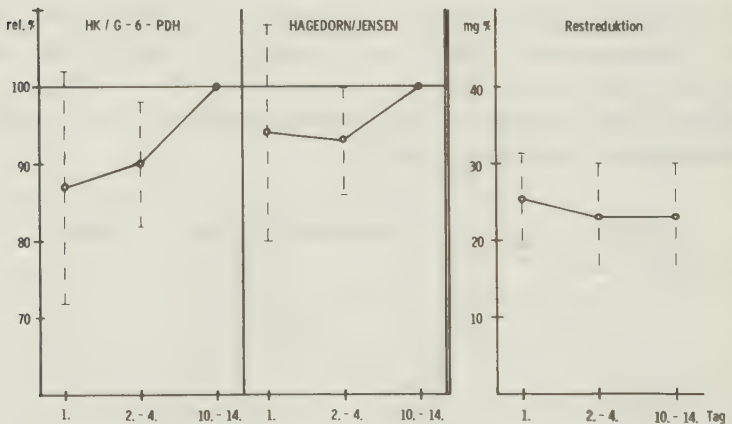


Abb. 13 8.00 Uhr-Werte (Legende wie Abb. 12)

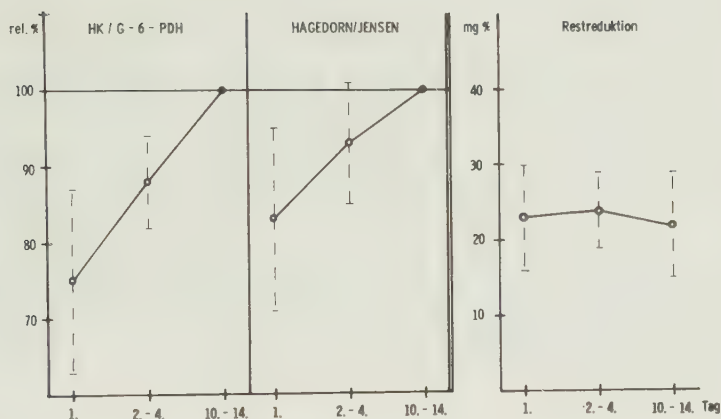


Abb. 14 12.15 Uhr-Werte (Legende wie Abb. 12)

Die niedrigsten Werte finden sich bei beiden Methoden am ersten Bestimmungstag um 12.15 Uhr. Hier sind die Anstiege vom ersten zum zweiten Bestimmungstag steiler als vom zweiten zum dritten. Zu anderen Tageszeiten findet sich ein umgekehrtes Verhältnis.

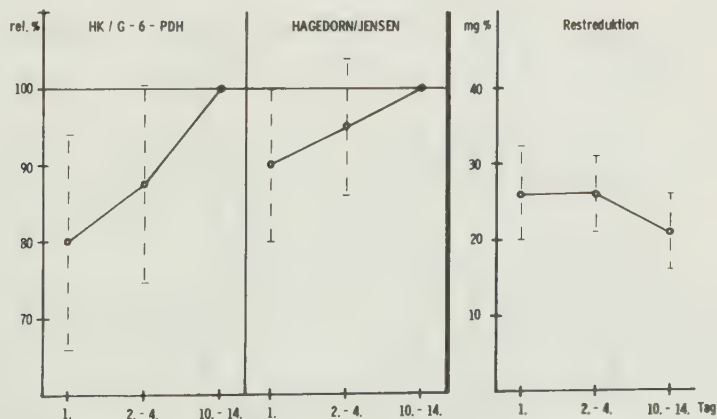


Abb. 15 16.30 Uhr-Werte (Legende wie Abb. 12)

Die Tagesmittelwerte der Restreduktion zeigen bei gleichbleibender Streubreite eine kontinuierliche Abnahme von 24,6 mg% am ersten bis auf 21,6 mg% am dritten Bestimmungstag.

Zu den einzelnen Tageszeiten zeigt die Restreduktion ein unterschiedliches Verhalten. Es finden sich in allen drei Fällen am letzten Bestimmungstag die niedrigsten Werte. Zwischen dem ersten und zweiten Bestimmungstag erfolgt jedoch morgens ein Abfall von 25,8 mg% auf 22,7 mg%, mittags (23,1 mg% bzw. 23,8 mg%) und nachmittags (25,6 mg% bzw. 25,7 mg%) ergeben sich dagegen gleichbleibende Werte. Der Abfall der Restreduktion zum dritten Bestimmungstag hin ist um 16.30 Uhr mit 25,7 mg% auf 21,3 mg% am deutlichsten, während er morgens (23,7 mg% und 23,6 mg%) fehlt.

514 Neoplastische Erkrankungen

Als Bezugspunkt wurde in dieser Gruppe der erste Bestimmungstag gewählt, da zu diesem Zeitpunkt noch nicht mit einer Steroidtherapie begonnen wurde. Eine Ausnahme bilden die Nr. 7 und 9, da diese Kinder bereits mit einer Steroidtherapie zur Aufnahme kamen.

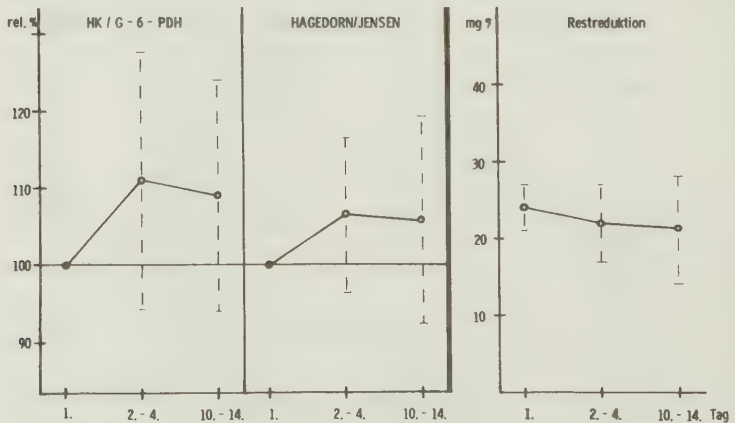


Abb. 16 Tagesmittelwerte und Standardabweichung des Blutzuckers in rel% bezogen auf den 1. Tag bei 10 Patienten mit neoplastischen Erkrankungen. Restreduktion und Standardabweichung in mg%

Die Werte des zweiten und dritten Bestimmungstages liegen bei beiden Methoden über den Ausgangswerten. Die Maxima finden sich am zweiten Bestimmungstag. Sowohl der Anstieg vom ersten zum zweiten, als auch der Abfall zum dritten Bestimmungstag ist bei den enzymatisch bestimmten Werten ausgeprägter als bei den reduktimetrischen.

Die Streuung der Tagesmittelwerte ist größer als bei den zuvor beschriebenen Gruppen, was besonders bei den enzymatischen Bestimmungen deutlich wird.

Die Tagesmittelwerte der Restreduktion sinken von 24,0 mg% am ersten auf 21,4 mg% am letzten Bestimmungstag kontinuierlich ab.

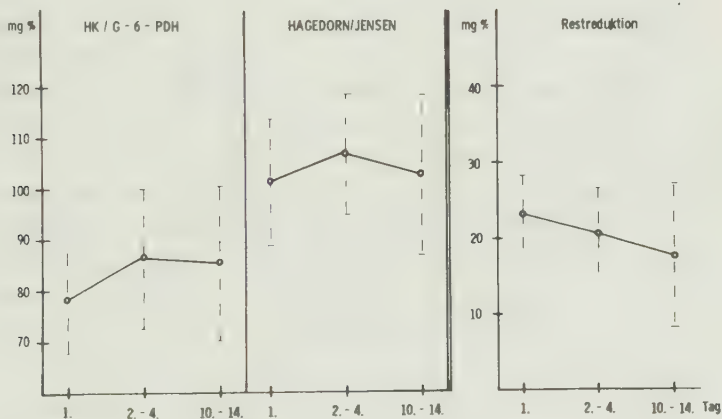


Abb. 17 8.00 Uhr-Werte des Blutzuckers und der Restreduktion mit Standardabweichung in mg% bei 10 Patienten mit neoplastischen Erkrankungen

Die Berechnung des Blutzuckers in rel. zu den verschiedenen Tageszeiten ergibt im Gegensatz zu den anderen Gruppen einen sehr uneinheitlichen Verlauf mit ungewöhnlich hohen Standardabweichungen. Dies kann auf die unterschiedliche Verteilung der Steroiddosis im Tagesverlauf zurückzuführen sein. Es wurde deshalb bei dieser Gruppe die Darstellung der Blutzuckerschwankungen in mg% vorgezogen.

Da die Altersunterschiede in dieser Gruppe groß sind (9/12 bis 13 7/12 Jahre), kann nur der Verlauf der Blutzuckerkurven, nicht aber deren absolute Höhe zur Beurteilung herangezogen werden. Die Änderung des Blutzucker-Gehaltes im Verlauf des Tages und im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes ist jedoch charakteristisch. Bei beiden Methoden zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Werte von 8.00 bis 16.30 Uhr.

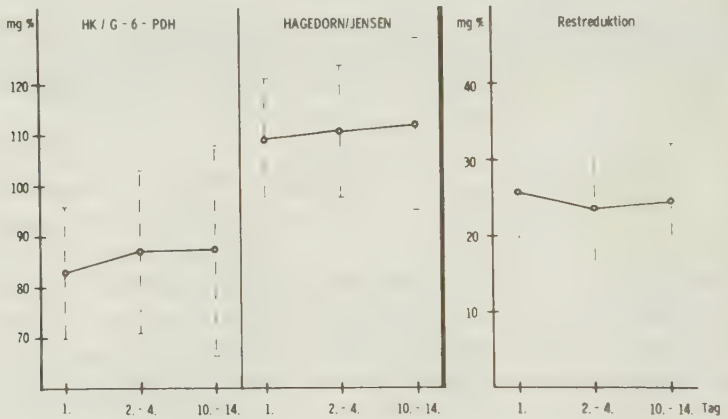


Abb. 18 12.15 Uhr-Werte (Legende wie Abb. 17)

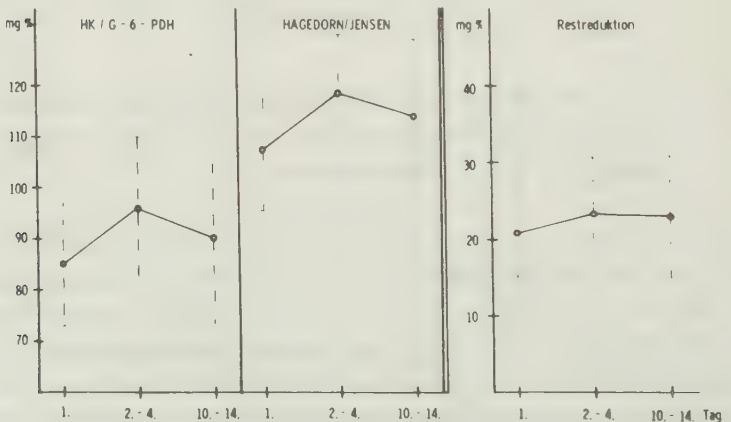


Abb. 19 16.30 Uhr-Werte (Legende wie Abb. 17)

Zu allen drei Tageszeiten weist der Blutzuckergehalt am ersten Bestimmungstag ein Minimum auf.

Zum zweiten Bestimmungstag steigen die Werte in allen Fällen an. Der Anstieg ist nachmittags am deutlichsten. Am letzten Bestimmungstag erfolgt morgens und nachmittags ein leichter Abfall des Blutzuckergehaltes, der um 16.30 Uhr wiederum am ausgeprägtesten ist. Mittags finden sich während des gesamten Krankenhausaufenthaltes nur geringfügige Schwankungen, was bei beiden Bestimmungsmethoden deutlich wird.

Die Streuung nimmt zu allen Tageszeiten vom ersten zum letzten Tag hin zu.

Die Restreduktion zeigt einen uneinheitlichen Verlauf. Um 8.00 Uhr findet sich im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes ein linearer Abfall von anfänglich 23,1 mg% auf 17,4 mg% vor der Entlassung.

Um 12.15 Uhr zeigt die Restreduktion am ersten Untersuchungstag ebenfalls ein Maximum. Sie fällt zum zweiten Tag hin deutlich ab und bleibt dann konstant. Am Nachmittag ist sie am 2. und 3. Bestimmungstag höher als am 1. Die Restreduktion weist an allen Tagen um 12.15 Uhr die höchsten Werte auf.

Die Streubreite nimmt auch bei der Restreduktion vom ersten zum letzten Tag hin zu.

600 Diskussion

610 Tagesrhythmik

Die Ergebnisse der enzymatischen und der reduktimetrischen Methode entsprechen sich nicht. Bei den Patienten mit Fieber, Gastroenteritis und Hyperbilirubinämie tritt eine normale Tagesrhythmik des Blutzuckers bei der spezifischen Glucosebestimmung häufiger auf als bei der unspezifischen. Bei den Patienten mit Neoplasien ist es umgekehrt. Mit der Reduktionsmethode werden normale Tagesprofile gefunden, die sich durch die enzymatische Bestimmung nicht bestätigen lassen (z.B. am 1. Untersuchungstag).

Die reduktimetrische Methode ist nur sehr begrenzt geeignet, eine Aussage über die rhythmischen Schwankungen des Glucosestoffwechsels zu machen, da die Restreduktion im Verlauf eines Tages nicht konstant bleibt. Es werden deshalb im folgenden nur die enzymatischen Werte diskutiert.

Infektionen, wie sie in den ersten beiden Gruppen (Fieber, Gastroenteritis) zusammengefaßt sind, haben einen störenden Einfluß auf die Rhythmik des Glucosestoffwechsels. Mit fortschreitender Genesung findet sich bei einer zunehmenden Zahl der Kinder ein normaler Tagesrhythmus. In der 1. Gruppe sind es zur Zeit der Entlassung 10 von 15, in der 2. Gruppe 9 von 11 Kindern. Die Tendenz zur Ausbildung eines normalen Tagesrhythmus ist bei den Kindern mit fieberhaften Erkrankungen nicht so deutlich wie bei denen mit Gastroenteritis. Möglicherweise ist bei ihnen noch nicht wieder eine vollständige Normalisierung des Stoffwechsels eingetreten, obwohl sie am 3. Untersuchungstag keine klinischen Krankheitssymptome mehr boten.

Bei den Neugeborenen fanden wir im Gegensatz zu anderer Autoren eine wesentlich raschere Ausbildung des normalen Rhythmus. ARBORELLIUS und WILHELMII fanden die Rhythmik bei Neugeborenen und Säuglingen weniger ausgeprägt und störanfälliger als bei größeren Kindern und Erwachsenen. Sie benutzten unspezifische Bestimmungsmethoden. 40% der von uns untersuchten 3 bis 6 Tage alten Neugeborenen zeigten normale Tagesprofile. 10 bis 14 Tage später waren es bereits 90%. Durch exakt eingehaltene Fütter-

zeiten und konstante äußere Lebensbedingungen konnten exogene Störmöglichkeiten weitgehend ausgeschlossen werden. Der Tagesrhythmus scheint sich innerhalb der ersten 14 Lebenstage auszubilden. Wieweit die Hyperbilirubinämie auf die rhythmischen Glucoseschwankungen einen Einfluß hat, läßt sich noch nicht sagen, da bisher keine Vergleichsuntersuchungen vorliegen.

Die Kinder mit chronisch konsumierenden Erkrankungen (4. Gruppe: Neoplasien) zeigen eine ausgeprägte Dysregulation des Glucosestoffwechsels. Nur an einem Untersuchungstag erreichen 3 von 10 Kindern ein normales Tagesprofil.

611 Fieberhafte Erkrankungen

In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren (LIEFMANN; HOLLINGER; FISDALL et al.; BERG; PETERS, VAN SLYKE (Seite 342-344); NÉMETH; VIGÁS) zeigt die Mehrzahl unserer Patienten einen Anstieg des Blutzuckers bei Fieber. Eine Abhängigkeit von der Höhe der Temperatur ließ sich nicht feststellen.

Die Höhe des Blutzucker-Anstieges ist von der jeweils verwandten Bestimmungsmethode abhängig. Ausgeprägte Hyperglykämien, wie sie von HOLLINGER und NÉMETH/VIGÁS beschrieben wurden, sind mit reduktimetrischen Methoden bestimmt worden. Die von SCHOEN/SÜDHOF erwähnte unwesentliche Blutzucker-Erhöhung bei fieberhaften Infekten bezieht sich auf enzymatisch bestimmte Werte. Bei unseren Messungen ist der enzymatisch bestimmte Anstieg von 8,4 rel% gegenüber dem Normwert am letzten Bestimmungstag deutlich geringer als bei der Bestimmung nach HAGEDORN/JENSEN, die einen Anstieg um 12,5 rel% ergibt. In drei Fällen (Nr. 5,8,12) findet sich sogar während der Fieberphase ein Abfall der enzymatisch bestimmten Glucose.

Die wiederholt beschriebenen Hyperglykämien bei Fieber sind demnach vorwiegend durch eine Erhöhung der Restreduktion bedingt. Wir fanden während der Fieberperiode eine Restreduktion von $23,6 \pm 4,2$ mg% gegenüber den Werten bei normaler Stoffwechsellaage von $18,3 \pm 3,6$ mg%.

Die verschiedenen Mechanismen, die zur Erklärung der Hyperglykämie bei Fieber herangezogen wurden: forcierte Gluconeoge-

nese aus Eiweiß (MENKIN, 1943), Mobilisation des Leberglycogens (PASQUINELLI/CALZOLARI, 1953; NÉMETH/VIGÁS, 1963) lassen sich durch eine erhöhte Ausscheidung von Glucocortikoiden aus der Nebennierenrinde bei der Infektabwehr erklären.

Wie HOLLINGER und PETERS/VAN SLYKE (Seite 342-344) beschrieben, kehrt der Blutzucker-Spiegel schon bald nach Abklingen des Fiebers zur Ausgangslage zurück. Wir fanden am Tag nach dem Fieberabfall eine relative Hypoglykämie, die offenbar nur kurzzeitig besteht. Sie ist um 8.00 Uhr am deutlichsten, am Nachmittag bereits nicht mehr nachweisbar und ausgeprägter bei der enzymatischen Bestimmung als bei der reduktimetrischen. Diese hypoglykämische Nachschwankung dürfte Ausdruck einer gesteigerten Glykogenbildung in der Leber sein, zum Ausgleich der Glykogenolyse während des Fiebers.

612 Akute Gastroenteritiden

Unsere Ergebnisse zeigen eine relative Hypoglykämie bei Pat. mit akuten Gastroenteritiden (d.h. bezogen auf den individuellen Normalwert), was mit den Ergebnissen von BING/WINDELOW und MARCAE/MORRIS übereinstimmt. Die Autoren, die hyperglykämische Werte angeben, untersuchten Patienten, die zusätzlich hohes Fieber oder eine Exsikkose hatten (PETERS/VAN SLYKE (Seite 350-351), ADAM). Diese schweren Fälle von Magen-Darm-Erkrankungen haben wir nicht berücksichtigt, sondern durch Kontrolle von Glutgasen, Elektrolyten und Hämatokrit ausgeschlossen. Wir beschränkten uns auf Gastroenteritiden mit Temperaturen bis max. $38,5^{\circ}\text{C}$, um möglichst einheitliche und klare Versuchsbedingungen zu haben.

Die mit enzymatischen und reduktimetrischen Methoden gemessenen Blutzucker-Werte entsprechen sich in dieser Gruppe gut. Die Restreduktion bleibt demzufolge konstant und zeigt in den Tagesmittelwerten nur eine Schwankung zwischen 17,1 mg% und 19,1 mg%.

Als Ursache für den Blutzucker-Abfall ist in erster Linie an eine Resorptionsstörung zu denken. TORESS-PINEDO (1966) fand bei zwei bis vier Monate alten Säuglingen unter normalen Bedingungen im Jejunum eine Resorptionsgeschwindigkeit für Glucose von 351 mol/min, während sie bei einer Diarrhoe auf 159 mol/min ver-

mindert war. Da Säuglinge und Kleinkinder einen höheren Kohlehydratumsatz als Erwachsene haben, wird die rasche Ausbildung einer Hypoglykämie bei mangelhafter Resorption verständlich.

Inwieweit zusätzlich eine endokrine Regulationsstörung eine Rolle spielt, ist durch diese Ergebnisse nicht zu entscheiden. Die von mehreren Autoren (FISDALL et al.; LANGSTEINER; STEINITZ; DRAKE; SNELLING; ADAM) beschriebene herabgesetzte Glucosetoleranz, die sich auch bei fieberhaften Infekten findet, läßt eine komplexere Störung vermuten. Dafür spricht auch der Anstieg des Brenztraubensäurespiegels bei der Säuglingsenteritis, der nach ADAM eine Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung aufweist.

613 Hyperbilirubinämien

Der Blutzucker zeigt bei ikterischen Neugeborenen den gleichen typischen Verlauf wie bei gesunden. Er steigt vom dritten zum achtzehnten Lebenstag allmählich an.

Die geringe prozentuale Schwankung des Nüchternblutzuckers am ersten Bestimmungstag ist gegenüber dem letzten durch die häufigeren Mahlzeiten (6 bzw. 8 zu Beginn gegenüber 5 bei Entlassung) erklärbar. Somit betrug die Nahrungskarenz bei der Mehrzahl der Kinder am letzten Tag mehr als 4 Stunden. Die Standardabweichung des Blutzuckers ist zu allen Tageszeiten am ersten Bestimmungstag am größten, was mit den Beobachtungen von NORVAL et al., HECK und WOLF übereinstimmt, die die größeren individuellen Schwankungen in den ersten Lebenstagen fanden. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Serumbilirubins und der Schwankungsbreite des Blutzuckers wäre möglich, da auch das Bilirubin am ersten Bestimmungstag den höchsten Wert aufwies. Der Anstieg der wahren Glucose mit zunehmendem Lebensalter ist steiler als der mit reduktometrischen Methoden erfaßten Substanzen, was durch die Abnahme der Restreduktion deutlich wird.

Die Restreduktion ist in dieser Gruppe höher als in den anderen. Auch dies ist ein altersspezifischer Befund (SCHREITER, WUTKE; KOECHER, HANSEN). Die von uns gefundenen Werte bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie entsprechen den Normalwer-

ten aus der Literatur (siehe Tab. II). Demnach ist unwahrscheinlich, daß ein Mangel an Glucose ursächlich an der Ausbildung eines Neugeborenenikterus beteiligt ist.

Die Beobachtung von SCHELLONG, daß Neugeborene mit niedrigerem Blutzucker höhere Serumbilirubinwerte aufweisen, kann auf Grund unserer kleinen Fallzahl nicht widerlegt werden. Die vergleichende Untersuchung von WEIKERT konnte jedoch in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede im Blutzucker-Gehalt bei gesunden und ikterischen Neugeborenen ermitteln.

614 Neoplastische Erkrankungen

Es handelt sich bei den Patienten dieser Gruppe um chronisch Erkrankte, so daß im Vergleich zu Gruppen mit akuten Erkrankungen geringere Schwankungen des Blutzuckers zu erwarten wären. Durch die Steroidtherapie mit unterschiedlichen Tagesdosen und Dosierungsschemata (1 bis 2 bis maximal 3 mg Urbason/kg/die) finden sich jedoch in dieser Gruppe ganz erhebliche Schwankungen, die einen Vergleich schwierig machen. Bei den Tagesmittelwerten findet sich ein Maximum der Blutzucker-Konzentration an den Tagen, an denen mit der Steroidtherapie begonnen bzw. die Dosis erhöht wurde. PERKOFF et al. (1963) geben an, daß der Blutzucker 2-3 Stunden nach Steroidgabe ansteigt, bedingt durch Enzyminduktion (LINKE, 1964), z.B. der Fruktose-1, 6-Diphosphatase und Glucose-6-Phosphatase.

Insgesamt steigt der Blutzucker während der stationären Behandlung im Vergleich zu den Werten bei der Aufnahme an. Dies trifft auch bei den Patienten zu, bei denen keine Steroidtherapie durchgeführt wurde, so daß eine Ursache auch in der neoplastischen Erkrankung liegen könnte, etwa die gesteigerte Glycolyse im Tumorgewebe mit einem insgesamt erhöhten Glucoseumsatz (PÜTTER, 1966).

Weiterhin fällt auf, daß an allen Untersuchungstagen der Blutzucker vom Morgen zum Nachmittag hin kontinuierlich ansteigt, im Gegensatz zur normalen Tagesrhythmik, und daß bei einzelnen Patienten deutlich hyperglykämische Werte auftreten. Bei

den Tagesmittelwerten wird dies nicht deutlich, da die Alterszusammensetzung in dieser Gruppe sehr unterschiedlich ist.

Die Restreduktion zeigt bei einzelnen Patienten ungewöhnlich starke Schwankungen (z.B. Kind 5: 3-25-17 mg% am 3. Bestimmungstag), die in diesem Ausmaß bei keiner anderen Gruppe gefunden wurden. Es ist denkbar, daß hier vermehrt anfallende Zellzerfallsprodukte einen Einfluß haben.

700 Zusammenfassung

Bei 46 Kindern verschiedener Altersstufen mit fieberhaften Erkrankungen (15 Kinder), akuten Gastroenteritiden (11 Säuglinge und Kinder), Hyperbilirubinämien (10 Neugeborene) und neoplastischen Erkrankungen (10 Kinder) wurden Blutzucker und Restreduktion im Verlauf der Erkrankung und die Tagesrhythmik untersucht.

Der Blutzucker wurde mit der Methode nach HAGEDORN/JENSEN und der Hexokinase-Methode bestimmt. Als Restreduktion wurde die Differenz beider Bestimmungsmethoden angesehen.

Der normale Tagesrhythmus ist in allen Gruppen zu Beginn der Erkrankung in 60 - 90 % gestört und normalisiert sich nach Besserung der Krankheitserscheinungen unterschiedlich rasch, mit Ausnahme der Gruppe mit Neoplasien, in der die Rhythmik weitgehend gestört bleibt. Die reduktimetrische Methode erweist sich für diese Untersuchung als ungeeignet, da sie mit den enzymatisch ermittelten Werten nicht übereinstimmt.

Die Tagesmittelwerte sind bei fieberhaften Erkrankungen während des Fiebers geringgradig erhöht, nach Temperaturabfall zeigt sich kurzzeitig eine hypoglykämische Nachschwankung. Die Restreduktion nimmt kontinuierlich ab. Die in der Literatur beschriebenen ausgeprägten Hyperglykämien bei Fieber sind also zu einem großen Teil durch die Restreduktion bedingt.

Bei akuten Gastroenteritiden steigt der Blutzucker von hypoglykämischen Werten zur Norm an, während die Restreduktion unverändert bleibt. Dem physiologischen Anstieg des Blutzuckers in den ersten Lebenswochen entsprechend zeigt sich auch bei den Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie eine Normalisie-

rung des Blutzuckers bei gleichzeitigem Abfall der Restreduktion. Die Werte bei Neugeborenen mit Ikterus entsprechen den in der Literatur angegebenen Normalwerten bei Neugeborenen.

Bei neoplastischen Erkrankungen steigt der Blutzucker nach Therapiebeginn an und bleibt auch im Verlauf der Erkrankung bei erheblicher Streubreite über der Norm. Die Restreduktion nimmt geringfügig ab. Die Steroidtherapie ist nicht allein als Ursache des Glucoseanstieges anzusehen, da auch die Kinder ohne Therapie ein entsprechendes Verhalten zeigen.

Das unterschiedliche Verhalten der Restreduktion bei den verschiedenen Erkrankungen zeigt, daß eine zuverlässige Beurteilung des Glucosespiegels mit reduktimetrischen Methoden kaum möglich ist, vor allem wenn geringere Schwankungen erfaßt werden sollen.

002 LITERATURVERZEICHNIS

- ADAM, A. Säuglingsenteritis. S.341-352, Thieme-Verlag, Stuttgart 1956.
- ARBORELIUS, M. Die klinische Bedeutung der menschlichen Rhythmik. Dtsch.med.Wschr.II,993,1938.
- BARTELMEIER, H., W.HEYDE, W.THORN D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie. Seite 658, F.Enke Verlag, Stuttgart 1966.
- BARTHELEMI, W., R.CZOK Enzymatische Bestimmung der Glucose in Blut, Liquor und Harn. Klin.Wschr.11,585, 1962.
- BECKMANN, R. Kohlehydratstoffwechsel: Verhalten der Fructose-1,6- diphosphatspaltenden Aldolase im Serum und funktionsbedingter Wachstumswandel der Leber beim Neugeborenen und jungen Säugling. Mschr.Kinderheilk. 107,258 1959.
- BERG, S. Contribution to the question of sugar metabolism in pulmonary tuberculosis. Acta med.Scand. 78,66, 1932.
- BERLIPS, W. Untersuchungen zur enzymatischen Glucosebelastung. Diss. Düsseldorf 1960.
- BING, H.J., O.WINDELOW Blutzuckerbestimmung bei Kindern. Z.Kinderheilk. 9,64, 1913.
- BÜRGI, W., R.RICHTERLICH, M.L.MITTELHOLZER, S.MONSTEIN Die Glucosekonzentration im kapillaren und venösen Plasma bei direkter enzymatischer Bestimmung. Schweiz.med.Wschr.97,1721,1967.
- CHAPIN, H.O., V.C.MYERS Chemical examination of blood in children. Amer.J.Dis.Childh. 18,555,1919.
- COBLINER, S. Blutzuckeruntersuchungen bei Säuglingen. Zschr.Kinderheilk. 1,207,1911.

- CRESELIUS, SEIFERT Ein neues Blutzuckerkolorimeter nach Creselius-Seifert. Münch.med.Wschr. 75,1301,1928.
- DABLES,J., G.BAST Vergleichende Blutzuckeruntersuchungen mit verschiedenen Methoden als Beitrag zum Problem der Bestimmung der wahren Glucose und zum Verhalten der Restreduktion. Dtsch.Z.Verdaunung u. Stoffwechselk. 23,43,1963.
- DRAKE,T.G.H., C.F.SNELLING Sugar tolerance curves in acute intoxication of infants. Canad.Med.Ass.J.24,511, 1931.
- EISMAN,J. Blutzuckeruntersuchungen mit der enzymatischen Methode der wahren Glucose. Dtsch.med.J.10,534,1959.
- FIORINA,L., V.BATTISTINI, P.L.AMERIO Studio sul metabolismo glicidico in corso di leucemia. Boll.Soc.Ital. Biol.Sper. 41,33,1965.
- FISDALL,F.F., T.G.H.DRAKE, A.BROWN The carbohydrate metabolism of infants with diarrhea, infections and acute intestinal intoxications. Amer.J.Dis.Childh.30, 837,1925.
- FOLIN,O., H.WU A simplified and improved method for determination of sugar. J.Biol.Chem41,367,1920.
- FRANK,H., E.KIRBERGER Eine kolorimetrische Methode zur Bestimmung der wahren Glucose und Galactose in $0,05 \text{ cm}^3$ Blut. Biochem.Z. 320,359,1950.
- FREY,U.R.Th. Untersuchungen mit der Blutzuckerbestimmungsmethode nach MENDEL-HOOGLAND. Helv.med.acta 21,1, 1954.
- FUJITA,I., D.IWATAKE Bestimmung des echten Blutzuckers ohne Hefe. Biochem.Z. 242,43,1931.
- GAEDE,K. in BROCK,J. Biologische Daten für den Kinderarzt. II Bd. Springer Verlag, Berlin 1954.
- GLADTKE,E., F.H.DOST, M.v.HATTINGBERG, H.RIND Glucoseumsatz beim Neugeborenen. Dtsch.med. Wschr.93,684,1968.

- GOLL, K.H., W.DÖPKE Die enzymatische Blutzuckerbestimmung.
Z.ges.inn.Med. 16,1062,1962.
- GORENSON, E.S., G.T.TILSER Studies on the relationship of
alloxan-diabetes and tumor growth. Cancer Res.
15,627,1955.
- HAGEDORN, H.C., B.N.JENSEN Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers
mittels Ferricyanid. Biochem.Z.135,46,1923.
- .. -- Die Ferricyanidmethode zur Blutzuckerbestimmung.
II.Biochem.Z.137,92,1923.
- HALLMANN, N. Studies on the Blood Sugar of Newborn Children
and of Children of Diabetic Mothers.
in: Moderne Probleme der Pädiatrie Band IV. Hrsg.
E.ROSSI, E.GAUTER, J.W.WEBER. S.Karger Verlag,
Basel-New York 1959, Seite 535.
- HECK, W. Die Betreuung von Neugeborenen diabetischer Müt-
ter. Dtsch.med.Wschr.77,1069,1952.
- HEYMAN, W., J.HOWE Untersuchungen über die Besonderheit des
Kohlehydratstoffwechsels im Säuglings- und Kin-
desalter. Z.Kinderheilk.53,629,1932.
- HINSBERG, K., K.LANG Medizinische Chemie für klinischen und
theoretischen Gebrauch. 3.Aufl. S.320, Urban
u. Schwarzenberg, München 1957.
- HJELM, M., S.SJÖLIN The concentration of glucose in whole
blood, plasma and erythrocytes during the first
week of life, determined by different methodes
and evaluation of the reliability of the me-
thodes. Acta päd.scand.54,3,1965.
- HOHORST, H.J., E.H.KREUTZ, Th.BÜCHER Über Metabolitgehalte
und Metabolitkonzentrationen in der Leber der
Ratte. Biochem.Z.332,18,1959.
- HOLLINGER, A. Über Hyperglycämie bei Fieber. Dtsch.Arch.klin.
Med.92,217,1908.

- HOLMGREN, H.J. Beitrag zur Kenntnis des Leberhythmus bei im Dunklen geborenen und aufgezogenen Tieren. Z.ges.exper.Med.109,315,1941.
- HULTMANN, E. Rapid specific method of determination of aldosesaccharids in body fluids. Nature 183,108,1959.
- JACKSON, S.H., T.F.NICHOLSON, W.L.HOLMAN Carbohydrat metabolism and staphylococcus infection in rabbits. J.path.Bact. 50,1,1940.
- JACOBI, J., F.BAUMANN Die Tag- und Nachtwellen des Blutzuckerspiegels bei Nichtdiabetikern und Diabetikern sowie Hypertonikern. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper.Path.Pharmak.145,24,1929.
- JORES, A. Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen. Erg.inn.Med.48,574,1935.
- KEILIN, D., E.F.HARTREE The use of glucose oxydase for determination of glucose in biological material and for the study of glucose producing systems by manometric methods. Biochem.J.42,230,1948.
- KEPP, R., G.OEHLERT Aktuelle Probleme des Morbus Haemolyticus Neonatorum. Z.Geburtshilfe. Beiheft z.Bd.160,1963.
- KESTON, A.S. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abst.Papers. 130th Meeting Amer.Chem.Soc.31c,1956
- KLAUS, E.J. D-Glucose und verwandte Kohlehydrate beim Sport. S.1044. In: D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie. Hrsg.: BARTMELEIMER, H., HEYDE, W. u. W.THORN. F.Enke Verlag, Stuttgart 1966.
- KOECHER, P.H., H.G.HANSEN Klinische Diagnostik für den Kinderarzt. S.43. Arch.Kinderheilk. Beiheft 29,1964.
- KÖHLER, F. Kritische Betrachtung der Blutzuckerbestimmungsmethoden unter besonderer Berücksichtigung der Glucose-Oxydase-Methode. Diss.Erfurt 1961.

- KRASNJANSKI, L.M. Die Tagesschwankungen des Blutzuckergehaltes beim Menschen. *Erg.inn.Med.* 48,574,1935.
- LANGE, H., J.S.SCHLOSS Über das Verhalten des Blutzuckers in der Nacht und in den Morgenstunden. *Naunyn-Schmiedbergs Arch.exper.path.Pharmak.* 139,274,1929.
- LANGSTEINER, STEINITZ Laktase und Zuckerausscheidung bei magendarmkranken Säuglingen. *Hofmeisters Beiträge zur chem.Physiol. und Path.* 7,575,1906.
- LIEFMANN, E. Über Glycämie und Glucosurie. *Biochem.Z.* 1,299, 1906.
- LINKE, A. Enzyme der Gluconeogenese in Leber und Niere. *Verh.dtsch.Ges.inn.Med.* 70,583,1964.
- LISKER, S.A., J.J.BRODY, L.H.BEIZER Abnormal carbohydrate metabolism in patients with malignant blood dyscrasias. *Amer.J.med.Sc.* 252,282,1966.
- LOHMANN, D. Der Anteil der Restreduktion am normalen und erhöhten Blutzucker. *Hoppe-Seylers Z.phys.Chem.* 305,192,1956.
- MACRAE, O., N.MORRIS Metabolism studies in coeliac disease. *Arch.Dis.Childh.* 6,75,1931.
- MARKS, P.A., J.S.BISHOP The glucose metabolism of patients with malignant disease and of normal subjects as studied by means of an intravenous glucose tolerance test. *J.clin.Invest.* 36,254,1957.
- MAYER, J.B. Über den Blutzuckerspiegel im Kindesalter. *Z.Kinderheilk.* 69,232,1951.
- MELLINGHOFF, C.H., W.KOHLEICK Xylosezufuhr und enzymatische Blutzuckerbestimmung bei Diabetikern. *Med.Klin.* 54,712,1959.
- MENDEL, B., B.HOOGLAND Rasche Bestimmung des Blutzuckers. Eine einfache Methode. *Lancet*, 16 July I, 1950.

- MENKIN, V. Gluconeogenesis and cellular injury. Further inquiry into mechanism involved in diabetes enhanced by inflammation. *Amer.J.Phsiol.* 138, 396, 1943.
- MIDDELTON, J.E. Experience with a glucose-oxydase-method for estimating glucose in blood and C.S.F. *Brit.med.J.* 4, 824, 1959.
- MOSENTHAL, M.D., E.BERRY Criteria for an interpretation of normal glucose-tolerance-tests. *Amer.J.int.Med.* 33, 1175, 1950.
- NELSON, N. A photometric adaptation of the SOMOGYI-method for the determination of glucose. *J.biol.Chem.* 153, 375, 1944.
- NÉMETH, S., M.VIGÀS Kohlehydratstoffwechsel und künstliches Fieber. *Z.ges.inn.Med.* 18, 803, 1963.
- NORVAL, M.A., R.L.J.KENNEDY, J.BERKSON Bloodsugar in newborn infants. *J.Pediat.* 34, 342, 1949.
- NOWACK, A., E.NEUMANN, H.WEISS Fehlerbreiten verschiedener Blutzuckerbestimmungsmethoden. *Ärztl.Lab.* 11, 330, 1965.
- PASQUINELLI, F., G.CALZOLARI La Fosforilazione del Glucose nella Febbre. *Arch.sc.biol.* 37, 507, 1953.
- PERKOFF, G.T., V.PARKER, J.C.MCCALL Früheffekt von Cortisol auf den Zuckerstoffwechsel des Menschen. *J.lab.clin.Med.* 62, 431, 1963.
- PETERS, J.P., D.D.VAN SLYKE Quantitative clinical chemistry. S.342-344; 350-351. Williams and Wilkens Comp., Baltimore, Vol I, 1946.
- PFLEIDERER, G., L.GREIN Eine enzymatische Bestimmung der D-Glucose im Blut. *Biochem.Z.* 322, 499, 1957.
- PÜTTER, J. Glucosestoffwechsel bei bösartigen Tumoren. S.1006. In: D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie. Hrsg. BARTELHEIMER, H., W.HEYDE, W.THORN, F.Enke Verlag, Stuttgart, 1966.

- REGELSBERGER, H. Die rhythmische Tätigkeit der Leber.
Klin.Wschr. 1,113,1935.
- ROE, J.H. Determination of sugar in blood and spinal fluid
with anthrone reagent. J.Biol.Chem.212,335,1955.
- ROHDENBURG, G.L., A.BORNHARD, O.KREHSÜL Sugar tolerance in
cancer. J.A.M.A. 72,1528,1919.
- SAIFER, A., S.GERSTENFELD The photometric micro-determination
of blood glucose with glucose-oxydase. J.lab.
clin.Med. 51,448,1958.
- SCHELLONG, G. Diskussionsteiltrag in: VEST, Physiologie und Pa-
thologie des Neugeborenenikterus. S.16.
Biblioth.paediatrica.Basel 1956.
- SCHMIDT, F.H. Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut-
und Harnzucker. Internist 4,554,1963.
- SCHMIDT, J., W.KUIZ Über Beziehungen zwischen Kohlehydratstoff-
wechsel und Adenylsäuresystem bei der Ehrlich-
Asciteszelle. Z.Naturforsch.12b,743,1957.
- .. -- Die Wirkung von Butylharnstoffderivaten am Tu-
mortier. Arch.exper.Path.Pharm.241,50,1961.
- SCHMÖR, J. Blutzuckerbestimmung mit Thymol-Schwefelsäure.
Klin.Wschr.33,449,1955.
- SCHNOOR, O. Zur Bestimmung der wahren Blut- und Harn-glucose
im klin. Laboratorium. Diss. Marburg 1964.
- SCHNOOR, O., A.DELBRÜCK, W.BARTHELEMI Vergleichende Untersu-
chung zur enzymatischen und reduktimetrischen
Glucosebestimmung. Med.Klin.59,1230,1964.
- SCHOEN, H.SÜDHOF Differentialdiagnose - biochemische Befunde.
S.13,175. Thieme Verlag Stuttgart 1960.
- SCHREITER, G., M.WUTKE Über enzymatische Blut- und Liquor-
zuckerbestimmung in der pädiatrischen Klinik.
Dtsch.Gesundheitswesen 16,65,1961.
- SCHRÖTER, W. Intrazelluläre Stoffwechselregulation und Unreife.
Ein Beitrag zur Entstehung des Morbus Haemolyt.
Neonat.Simplex. Habil.Schrift Universität Hamburg
1957.

- SHAFER, P.A., A.F.HARTMANN Methods of the determination of reducing sugars in blood, urin, milk, and other solutions. J.biol.Chem. 45,349,1920.
- SLEIN, M.W., G.T.CORI, C.F.CORI A comparativ study of hexokinase from yeast and animal tissues. J.biol. Chem. 186,763,1950.
- SOMOGYI, M. A method of the preparation of blood filtrats for the determination of sugar. J.biol.Chem. 86,655,1930.
- SÜDHOF, H. Die enzymatische Blutzuckerbestimmung. Therapie des Monats. 5,203,1960.
- SÜDHOF, H., P.RIEGEL Zur enzymatischen Blut- und Liquorzuckerbestimmung. Klin.Wschr.38,138,1960.
- SWEENEY, J.S. Twenty-four-hour blood sugar variations in fastening and nonfastening subjects. Arch.int.Med.45,257,1930.
- TELLER, J.D. Direct quantitativ colorimetric determination of serum or plasma glucose. Abstr.Papers 130th Meeting. Amer.Chem.Soc. 69C, 1956.
- THAYSEN, T.E.H. "Coeliac affection", idiopathic steatorrhoeas. Lancet 1,1086,1929.
- THEILE, H., G.REICH Die Wirkung oraler Zuckergallen auf die Hyperbilirubinämie der Frühgeborenen. Z.Kinderheilk. 89,201,1964.
- TORRES-PINEDO, R., C.L.RIVERA, S.FERNANDEZ Studies on infant diarrhea II. Absorption of glucose and net fluxes of water and sodium chlorid in segment of the jejunum. J.clin.Invest. 45,1916,1966.
- VEST, M. Physiologie und Pathologie des Neugeborenenikterus. S.16-17. Biblioth.paediatrica, Basel 1959.
- VOGEL, G. Über tageszeitliche Blutzuckerschwankungen. Z.inn.Med. 3,606,1948.

- WAKIM, G.K. Die Reaktion des Körpers auf hohe Temperaturen. S.475. in: Mayo-Raport, Aktuelle Medizin. Zusammen-
gestellt von W.HEIDEL. Medica Verlag, Stutt-
gart, Wien, Basel, 1964.
- WARBURG, O., W.CHRISTIAN Isolierung und Kristallisation des
Gärungsfermentes Zymohexase. Biochem.Z.314,149,
1949.
- WARBURG, O., E.HIEPLER Versuche mit Ascites-Tumorzellen.
Z.Naturforsch. 7b,193,1952.
- WARD, C.O. Blood sugar studies on premature babies.
Arch.Dis.Childh. 28,194,1953.
- WEIKERT, F. Untersuchungen über das Verhalten der enzyma-
tisch bestimmten Glucose bei Neugeborenen und
bei Frühgeborenen in der ersten Dekade.
Diss. Tübingen 1964.
- WILHELMI, H. Zur Frage des endogenen Rhythmus beim kindli-
chen Diabetes. Dtsch.med.Wschr. 74,1466,1949.
- WOLF, H. Der Blutzucker beim Neugeborenen.
Klin.Wschr. 38,87,1960.
- WOODWARD, G.F., E.G.FREY Hyperglycaemia of cancer.
Biochem.J. 26,889,1932.

Tabelle I

Die Größe der Restreduktion in mg% bei verschiedenen Autoren

Jahr	Autor	Methoden redukt. enzym.	Probanden	Ergebnis Mittelwert	Bereich
1958	SEIFER	N/S	GOD/POD Gesunde	10 $\pm$ 3	
	GERSTENFELD		Diabetiker	21 $\pm$ 9	
1959	MELLINGHOFF	H/J	Gesunde		4 - 18
	KOHLEICK		Diabetiker		2 - 80
1959	EISMANN	"	Gesunde		18 - 34
		"	Diabetiker	24 $\pm$ 13	28 - 37
1960	SÜDHOF	"		27,9 $\pm$ 12,8	5 - 54
	RIEGEL				
1960	BERLIPS	"		20,1 $\pm$ 9,2	
1961	SCHREITER	"	Frühgeb.	45,2	28 - 56
	WUTKE		Säuglinge	20,6	2 - 54
			Kinder	23,6	4 - 64
1961	GOLL	"		21,72 $\pm$ 18,49	
	DÖRKE				
1961	KÖHLER	"		20,6 $\pm$ 17,0	
1962	BARTHEL. AI	"	H/E	20,0 $\pm$ 12,0	
	CZOK				
1963	DABLES	"	GOD/POD Gesunde		0 - 40
	BAST		Diabetiker		0 - 80
1963	SCHMIDT	"			20 - 25
1963	SCHNOOR	"	H/I.	Gesunde 18 $\pm$ 7	
			Diabetiker	12 $\pm$ 9	

Tabelle II

Normalwerte des Blutzuckers in mg% bei Neugeborenen vom 3.-9. Lebenstag

Autor	<u>Norval</u>	<u>Heck</u>	<u>Wolf</u>		<u>Weikert</u>	<u>Hjelm</u> ¹⁾
Jahr	1949	1952	1960		1964	1965
Methode	Somogyi	unspez.	H/J	GOD/POD	GOD/POD	H/J GOD/POD
Tag						
3.	57,1±1,2	61,0	75,6±3,89	47,8±4,17	42,2±17,4	55 42
4.	62,1±1,5		76,2±2,91	52,2±3,9	50,5±19,3	62 48
5.	68,3±1,7				55,9±23,3	60 50
6.	67,1±1,2		70,8±2,75	44,7±3,28	51,9±15,2	57 44
7.					53,1±14,9	
8.					51,0±12,9	
9.					48,4±13,8	

¹⁾ Die Werte von Hjelm wurden einer graphischen Darstellung entnommen

Tabelle III

Normalwerte des Blutzuckers in mg% in verschiedenen Altersstufen

Autor	Alter	Methode	Mittelwert	Bereich
Mayer	2.-15. Jahr	H/J		77,3 - 91,9
Gaede	1.- 3. Mon.	"	82,0	
	3.- 6. "	"	81,9	
	6.-12. "	"	84,5	
	1.- 3. Jahr	"	82,5	
	3.- 8. "	"	91,6	
Hallmann	1.-17. Mon.	"	94,8	
	2.-14. Jahr	"	93,3	
Schreiter, Wuttke	1. Jahr	"	91,0	70,0 - 117,0
	1.-14. "	"	97,0	63,0 - 123,0
	1. "	GOD/POD	71,0	54,0 - 84,0
	1.-14. "	"	74,0	47,0 - 92,0
Bürigi	1.- 2. "	"		32,5 - 111,5
	3.- 4. "	"		52,0 - 98,2
	5.- 6. "	"		69,0 - 88,8
	7.- 9. "	"		66,8 - 96,8
	10.-11. "	"		61,8 - 98,6
	13.-14. "	"		62,8 - 93,6

Tabelle IV

Blutzucker und Restreduktion bei 15 Kindern mit Fieber. Tagesmittelwerte

Nr.	Jahre	Geschl.	Temp.	1. Tag			2. - 4. Tag			10. - 14. Tag			rel. % H/J					
				mg%			mg%			mg%								
				E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J	R						
1	0,8	m	39,2	94	117	23	120	122		80	100	20	102	104	78	96	15	- 100
2	1,1	m	39,5	92	122	30	111	122		89	109	21	107	109	85	100	17	"
3	1,3	m	39,5	95	117	22	117	118		79	99	20	98	100	81	99	18	"
4	1,5	w	39,9	82	102	20	109	110		89	108	19	119	116	75	93	18	"
5	2,3	m	39,1	90	108	18	99	108		74	92	18	82	92	91	100	9	"
6	2,6	m	39,1	95	117	24	112	115		77	96	19	93	94	83	102	19	"
7	2,7	m	38,7	89	111	22	112	108		75	91	16	95	88	79	105	24	"
8	3,6	m	39,0	73	104	32	87	101		77	95	18	92	93	84	103	19	"
9	4,5	m	38,5	91	100	15	106	107		70	81	11	81	82	86	99	13	"
10	4,5	w	39,4	86	114	28	102	106		78	101	23	93	94	84	107	25	"
11	5,0	m	39,2	97	121	24	105	109		90	110	20	98	99	92	111	19	"
12	6,0	m	38,5	87	112	25	94	110		80	98	18	86	88	95	111	18	"
13	7,5	m	40,2	110	135	26	118	120		81	99	18	87	88	95	113	20	"
14	8,8	m	38,9	105	127	22	119	120		100	120	20	114	113	88	106	18	"
15	9,4	m	39,2	96	120	24	109	109		86	113	27	98	103	88	110	22	"
Mittelwert :				25,6	108,4	112,5				19,1	96,3		97,5		18,5			100
Standardabweichung :				±4,2	±9,5	±6,6				±3,4	±10,9		±9,8		±5,5			

Diagnosen: Infekte der oberen Luftwege Nr. 2, 5, 6, 7, 8, 12 Otitis media Nr. 3, 4, 13 Masern Nr. 9
Pneumonie Nr. 1, 11, 14 Pylonephritis Nr. 10, 15

Tabelle V

Blutzucker und Restreduktion bei 15 Kindern mit Fieber. Nüchternwerte, 8.00 Uhr

Nr.	1. - Tag				2. - 4. Tag				10. - 14. Tag						
	mg%		rel. %		mg%		rel. %		mg%		rel. %				
	E	H/J	R	E	H/J	E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J		
1	98	123	25	127	130	79	101	22	103	106	77	95	18	- 100	
2	92	124	32	123	135	81	102	21	108	112	75	92	17	"	
3	86	109	23	116	117	78	91	13	106	96	74	95	21	"	
4	70	88	18	91	84	71	90	19	92	86	77	94	17	"	
5	85	99	14	102	114	74	95	21	89	109	83	87	4	"	
6	86	107	21	115	113	69	94	25	92	99	75	95	20	"	
7	84	108	24	117	110	76	89	13	106	91	72	98	26	"	
8	68	99	31	84	99	55	74	19	68	74	81	100	19	"	
9	84	96	12	109	106	49	58	9	64	64	77	90	13	"	
10	71	99	12	81	97	72	94	22	82	92	83	102	19	"	
11	98	125	27	114	125	72	86	12	84	86	86	100	14	"	
12	80	110	30	95	117	78	98	20	93	104	84	94	10	"	
13	110	134	24	125	128	80	102	22	91	96	88	106	18	"	
14	95	119	24	120	122	85	106	21	108	108	79	98	19	"	
15	96	122	26	111	113	82	103	21	98	95	84	108	24	"	
22,7					18,7					92,3					17,3
10,5					116,0					94,5					100

Mittelwert:

22,7

18,7

100

Nr.	1. - Tag				2. - 4. Tag				10. - 12. Tag						
	E. J.		rel. %		mg %		rel. %		mg %		rel. %				
	E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J	E	H/J	R	E	H/J		
1	95	119	24	116	121	84	104	20	102	106	82	98	16	- 100 -	
2	95	126	31	107	121	86	104	18	97	100	89	104	15	"	
3	103	127	24	129	134	87	105	18	109	110	80	95	15	"	
4	93	115	21	119	121	97	117	30	124	123	78	95	17	"	
5	94	113	19	98	107	78	95	17	81	90	96	106	10	"	
6	90	115	25	98	106	80	101	21	87	93	92	108	16	"	
7	89	108	19	119	108	68	84	16	91	84	75	100	25	"	
8	66	95	29	72	92	77	97	20	84	94	87	103	16	"	
9	100	122	22	108	117	72	84	12	77	81	93	104	11	"	
10	96	122	26	107	99	88	111	23	98	90	90	124	34	"	
11	98	121	23	102	104	100	124	24	104	106	96	117	21	"	
12	92	114	22	98	94	72	83	11	70	68	103	122	19	"	
13	114	139	25	122	123	75	95	20	81	84	93	113	20	"	
14	112	125	13	119	113	114	134	20	121	121	94	111	17	"	
15	93	117	24	101	104	88	117	29	96	104	92	112	20	"	
Mittelwert :	23,2				107,7 110,9				20,0 94,8 96,9				18,1		100
Standardabweichung :	+4,2				±13,7 ±11,9				±5,3 ±15,5 ±15,0				±5,7		0,0

Tabelle VII
Blutzucker und Restreduktion bei 15 Kindern mit Fieber. Bestimmung um 16.30 Uhr

Nr.	1. - Tag					2. - 4. Tag					10. - 14. Tag				
	mg%		rel. %			mg%		rel. %			mg%		rel. %		
	E	H/J	R	E	H/J	E	H/J	R	E	H/J	E	H/J	R	E	H/J
1	88	110	22	116	114	76	96	20	100	100	76	96	20	-	100
2	90	116	26	106	113	99	121	22	117	117	85	103	17	"	"
3	96	116	20	107	107	71	100	29	79	93	90	108	18	"	"
4	83	104	21	117	117	98	116	18	138	130	71	89	18	"	"
5	92	112	20	97	106	70	86	16	74	81	95	106	11	"	"
6	104	130	26	126	138	72	93	21	87	91	83	102	19	"	"
7	93	117	25	104	107	82	101	19	92	92	89	110	21	"	"
8	85	117	32	100	110	93	114	17	115	108	85	106	21	"	"
9	90	101	11	101	99	90	102	12	101	100	89	102	13	"	"
10	90	120	30	114	125	74	98	24	94	102	79	96	17	"	"
11	96	117	21	102	102	98	119	21	104	104	94	115	21	"	"
12	89	112	23	98	97	50	113	23	99	98	91	116	25	"	"
13	106	134	28	110	124	83	99	11	92	84	97	118	21	"	"
14	109	136	27	119	126	100	119	19	109	108	92	110	18	"	"
15	93	120	22	111	110	69	118	30	100	103	88	109	21	"	"
Werte:	23,6	11,5	113,0	20,1	100,0	101,0	18,1	100							

Tabelle VIII

Blutzucker und Restreduktion bei 11 Kindern mit Gastroenteritis. Tagesmittelwerte

Nr.	Jahre	Geschl.	1. - Tag						2. - 4. Tag						10. - 14. Tag					
			mg%			rel. %			mg%			rel. %			mg%			rel. %		
			E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J	R
1	1/12	m	63	82	19	83	88	71	94	17	101	101	101	17	76	93	17	-	100	-
2	4/12	m	84	105	21	94	98	87	110	23	99	103	99	103	89	107	18	"	"	"
3	9/12	m	84	99	15	101	101	85	99	14	102	101	102	101	83	98	15	"	"	"
4	10/12	m	67	88	21	91	93	72	94	22	97	99	97	99	74	95	21	"	"	"
5	1 ⁸ 0/12	m	60	84	24	82	81	73	84	11	99	81	99	81	74	93	19	"	"	"
6	1 ⁹ /12	m	60	68	8	79	67	74	87	13	98	85	98	85	76	92	16	"	"	"
7	1 ⁹ /12	m	57	81	24	69	76	74	91	18	89	85	89	85	83	107	24	"	"	"
8	3 ¹¹ /12	w	79	98	19	92	93	82	104	22	95	98	95	98	86	106	20	"	"	"
9	3 ¹¹ /12	m	81	96	13	78	91	88	105	17	85	100	85	100	93	105	12	"	"	"
10	4 ² /12	m	76	100	24	83	95	84	102	18	92	96	92	96	91	106	15	"	"	"
11	7 ² /12	w	86	108	22	96	104	83	102	13	100	98	100	98	89	104	15	"	"	"
Mittelwert :			19,1	86,2	89,7						17,1	96,1	95,1				17,6	100		
Standardabweichung :			± 5,1	± 9,4	± 11,2						± 4,7	± 5,3	± 7,2				± 3,4	0,0		

Tabelle IX
Blutzucker und Restreduktion bei 11 Kindern mit Gastroenteritis. Nüchternwerte um 8.00 Uhr

Nr.	1. - Tag					2. - 4. Tag					10. - 24. Tag				
	mg%		rel.%		E	mg%		rel.%		E	mg%		rel.%		E
	H/J	R	E	H/J		H/J	R	E	H/J		H/J	R	E	H/J	
1	68	86	16	85	89	74	90	16	93	93	80	97	17	- 100	-
2	88	108	20	96	100	89	112	23	97	104	92	108	16	"	"
3	81	92	11	101	96	90	101	11	113	106	80	95	15	"	"
4	67	89	22	96	97	72	92	20	103	100	70	92	22	"	"
5	51	75	24	82	93	49	67	18	79	83	62	81	19	"	"
6	70	82	12	95	91	75	87	12	101	96	74	90	16	"	"
7	60	76	16	57	72	77	92	15	75	87	79	105	26	"	"
8	70	90	20	85	93	73	99	26	89	102	82	97	15	"	"
9	83	92	9	102	98	82	102	20	100	108	82	95	13	"	"
10	74	97	23	84	99	78	96	18	88	97	84	99	15	"	"
11	84	106	22	99	107	84	101	17	99	102	85	99	14	"	"
Mittelwert :	17,7		89,3		94,1	17,8		94,3		98,2	17,1		100		100
Standardabweichung :	± 5,2		± 12,3		± 8,8	± 4,4		± 11,0		± 7,8	± 3,8		0,0		0,0

Tabelle X

Blutzucker und Restreduktion bei 11 Kindern mit Gastroenteritis. Bestimmung um 12, 15 Uhr

Nr.	1. - Tag				2. - 4. Tag				10. - 14. Tag				
	mg%		rel. %		mg%		rel. %		mg%		rel. %		
	E	H/J	R	E	H/J	E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J
1	60	77	17	77	82	81	95	14	104	101	78	94	16
2	83	105	22	99	103	88	111	23	105	109	84	102	18
3	89	107	18	104	108	86	100	14	100	101	86	99	13
4	73	92	19	86	87	75	97	22	88	92	85	106	19
5	68	89	21	83	84	100	110	10	122	104	82	106	24
6	69	73	4	86	78	78	92	14	98	97	80	94	14
7	59	97	38	68	90	75	90	20	86	83	87	108	21
8	84	108	24	93	94	93	114	21	103	99	90'	115	25
9	74	84	10	74	76	81	99	18	81	89	100	111	11
10	78	105	27	79	95	90	112	22	91	101	99	111'	12
11	85	108	23	91	94	92	106	14	99	92	93	115	22
Mittelwert :	20,3			85,5		90,0		17,5	97,9		17,7		100
Standardabweichung :	± 8,7			± 9,1		± 9,9		± 4,4	± 9,1		± 4,8		0,0

Tabelle XI
Blutzucker und Restreduktion bei 11 Kindern mit Gastroenteritis. Bestimmung um 16.30 Uhr

Nr.	1. - Tag					2. - 4. Tag					10. - 14. Tag				
	mg%		rel. %		E	mg%		rel. %		E	mg%		rel. %		E
	H/J	R	H/J	E		H/J	R	H/J	E		H/J	R	H/J	E	
1	62	84	22	99	94	77	97	20	110	109	70	89	19	-	100 -
2	82	101	19	91	92	83	106	23	92	96	90	110	20	"	"
3	82	99	17	100	100	80	96	16	98	97	82	99	17	"	"
4	61	82	21	90	94	69	92	24	102	106	68	87	21	"	"
5	62	87	25	80	96	70	75	5	90	83	78	92	14	"	"
6	40	50	10	54	54	69	83	14	98	90	74	92	18	"	"
7	53	69	16	63	64	71	92	21	85	86	84	107	23	"	"
8	87	97	15	96	91	80	99	19	94	93	85	106	21	"	"
9	87	103	16	89	93	100	115	15	102	104	98	111	13	"	"
10	76	99	23	84	93	83	98	15	92	92	90	107	17	"	"
11	87	111	23	121	114	90	99	9	126	102	72	97	25	"	"
Mittelwert :	18,8 87,9 89,5					16,5 99,0 96,2					18,9				
Standardabweichung :	±4,4 ±18,1 ±16,5					±5,8 ±1,2 ±9,2					±3,6				

Tabelle XII
Blutzucker und Restreduktion bei 10 Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie. Tagesmittelwerte

Lebens- Nr. tage		Geschl.	Bili.	1. Tag		rel. %	Bili.	2. - 4. Tag		rel. %	10. - 14. Tag		rel. %			
				E H/J R	mg%			E H/J R	mg%		E H/J R	mg%				
1	3	m	16,5	50	76 26	74	85	10,6	59	80 21	88	89	67	90 23	-	100
2	3	m	18,8	51	78 27	76	88	16,9	53	81 28	79	91	67	89 22	"	"
3	4	m	18,5	55	71 16	86	85	17,8	60	83 23	94	100	64	83 19	"	"
4	4	m	20,0	55	71 16	78	75	13,5	63	81 14	90	86	70	94 24	"	"
5	5	w	17,1	57	80 23	75	83	12,2	70	97 27	92	100	76	97 21	"	"
6	6	m	18,7	55	80 25	74	81	14,8	63	96 33	85	97	74	99 25	"	"
7	6	w	18,6	58	90 32	85	102	17,0	60	81 21	88	91	68	88 20	"	"
8	6	w	16,5	59	83 24	93	99	16,0	62	84 22	97	100	64	84 17	"	"
9	6	m	19,2	53	75 22	77	94	15,1	57	76 19	83	95	69	80 11	"	"
10	6	m	18,7	59	94 35	84	90	15,4	60	90 30	86	87	70	104 34	"	"
Mittelwert :					24,6	80,2	88,2			23,8	88,2	93,9		21,6		100
Standardabweichung:					±6,0	±6,6	±8,3			±5,6	±5,2	±5,4		±5,9		

Tabelle XIII
Blutzucker und Restreduktion bei 10 Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie. Nüchternwerte um 8.00 Uhr

Nr.	1. Tag				2. - 4. Tag				10. - 14. Tag				rel. %
	mg%				mg%				mg%				
	E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J	F	H/J	R	E	H/J
1	59	80	21	92	93	65	82	17	102	95	64	86	22
2	55	84	29	87	92	49	75	26	78	82	63	87	24
3	48	67	19	80	84	52	76	24	87	95	60	80	20
4	60	80	20	106	114	49	60	11	86	86	57	70	22
5	54	77	23	68	78	63	90	27	79	91	80	99	19
6	59	85	26	92	92	61	95	34	95	104	64	92	28
7	68	100	32	114	122	60	81	21	100	99	60	82	22
8	50	77	27	80	96	61	81	20	97	101	63	80	17
9	39	61	22	66	84	53	70	17	90	96	59	73	14
10	56	95	39	82	90	58	88	30	85	83	68	106	38
Mittelwert:	25,8 86,7 94,5				22,7 89,9 93,2				22,6				100
Standardabweichung :	± 6,2 ± 15,2 ± 13,6				± 6,8 ± 8,3 ± 7,4				± 6,6				0,0

Tabelle XIV

Blutzucker und Restreduktion bei 10 Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie. Bestimmung um 12.15 Uhr

Nr.	1. - Tag					2. - 4. Tag					10. - 14. Tag				
	mg%		rel. %		E	mg%		rel. %		E	mg%		rel. %		E
	H/J	R	H/J	E		H/J	R	H/J	E		H/J	R	H/J	E	
1	43	72	29	57	76	59	80	21	78	84	72	95	23	-	100
2	42	74	32	55	79	59	90	31	78	96	72	94	22	"	"
3	64	78	14	90	91	68	87	19	96	101	71	86	15	"	"
4	57	67	10	66	58	78	99	21	91	85	86	116	30	"	"
5	62	83	21	74	78	75	104	24	89	98	84	106	22	"	"
6	57	80	23	71	78	79	109	30	99	107	80	102	22	"	"
7	60	89	29	77	90	66	88	22	85	89	78	99	21	"	"
8	66	86	20	100	99	67	90	23	102	104	66	87	21	"	"
9	63	84	21	74	93	60	78	18	75	87	80	90	10	"	"
10	61	93	32	86	87	62	91	29	87	85	71	107	36	"	"
Mittelwert :	23,1 75,0 82,9					23,8 88,0 93,1					22,2 100				
Standardabweichung :	± 7,2 ± 12,4 ± 11,7					± 4,5 ± 9,2 ± 8,2					± 7,0 0,0				

Tabelle V
Blutzucker und Restreduktion bei 10 Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie. Bestimmung um 16.30 Uhr

Nr.	1. Tag					2. - 4. Tag					10. - 14. Tag					rel. %	
	mg%		rel. %		E	mg%		rel. %		E	mg%		rel. %		E	H/J	rel. %
	E	H/J	R	E	H/J	E	H/J	R	E	H/J	E	H/J	R	E	H/J	R	
1	47	76	29	72	84	55	72	24	85	88	65	90	25	65	85	20	- 100 -
2	55	77	22	85	90	50	79	29	77	93	65	85	20	65	85	20	"
3	52	69	17	82	82	60	86	26	97	102	62	84	22	62	84	22	"
4	49	67	18	74	77	62	81	19	92	93	66	87	21	66	87	21	"
5	55	80	25	86	94	73	97	29	114	113	64	85	21	64	85	21	"
6	49	75	26	63	73	50	84	34	64	82	78	103	25	78	103	25	"
7	46	81	35	71	96	53	74	21	82	88	65	84	19	65	84	19	"
8	61	86	25	98	102	59	81	22	95	96	62	84	22	62	84	22	"
9	59	80	24	85	103	57	79	22	82	101	69	78	9	69	78	9	"
10	60	95	35	66	96	61	92	31	87	93	70	99	29	70	99	29	"

Mittelwert : 25,6 $\pm$ 8,2 $\pm$ 8,7

25,7 $\pm$ 8,5 $\pm$ 9,9

100

Standardabweichung : $\pm$ 6,0 $\pm$ 14,5 $\pm$ 10,2

$\pm$ 4,8 $\pm$ 13,2 $\pm$ 8,8

0,0

Tabelle XVI

Blutzucker und Restreduktion bei 10 Kindern mit neoplastischen Erkrankungen.
Tagesmittelwerte

Nr.	Jahre	Geschl.	Therapie	1. - Tag			2. - 4. Tag			10. - 14. Tag			rel. %							
				mg%	E	H/J	rel. %	E	H/J	mg%	E	H/J		rel. %						
1	0,8	m	-	74	95	21	-	100	-	84	109	25	114	115	88	108	30	119	114	
2	1,0	m	2	75	92	17	"	"	"	87	104	17	116	115	61	95	34	82	103	
3	2,3	m	2	66	94	25	"	"	"	74	96	22	112	102	74	94	20	112	100	
4	2,8	w	-	84	108	24	"	"	"	104	119	15	124	110	82	103	21	97	95	
5	4,7	m	2	92	116	25	"	"	"	76	107	31	82	92	91	106	15	99	91	
6	6,6	m	2	92	115	25	"	"	"	88	114	26	96	99	111	133	22	121	116	
7	6,9	w	3	69	97	28	"	"	"	108	125	17	156	129	91	120	19	132	136	
8	7,5	w	-	92	115	25	"	"	"	94	114	20	102	99	93	104	11	101	91	
9	7,9	m	3	90	118	28	"	"	"	91	113	21	101	96	89	116	26	99	98	
10	13,7	w	2	86	111	25	"	"	"	94	120	26	109	108	108	124	16	126	112	
Mittelwert :				24,0			100	22,0			111,2	106,3	21,4			108,8	105,6			
Standardabweichung :				±3,4				±5,1			±19,6	±9,9	±7,0			±14,6	±14,4			

Diagnosen: Leucosen Nr. 2, 5, 6, 7, 10 Reticulose Nr. 3 Morbus Hodgkin Nr. 9 Hirntumor Nr. 4
Retinoblastom Nr. 1, 8

Therapie: Urbason 1mg - 2mg - maximal 3mg/kg/die

2 = Steroidgabe am 2. und 3. Bestimmungstag

3 = Steroidgabe am 1. 2. und 3. Bestimmungstag

- = keine Steroidtherapie

Tabelle XVII
 Blutzucker und Restreduktion bei 10 Kindern mit neoplastischen Erkrankungen.
 Nüchternwerte um 8.00 Uhr

Nr.	1. - Tag			2. - 4. Tag			10. - 14. Tag		
	mg%			mg%			mg%		
	E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J	R
1	68	86	18	89	116	27	70	94	24
2	69	83	14	83	96	13	68	96	28
3	76	104	28	65	89	24	79	94	15
4	83	108	25	102	117	15	94	119	25
5	77	105	28	60	91	31	76	79	3
6	74	97	23	103	118	15	109	122	13
7	66	85	19	82	99	17	71	86	15
8	93	116	23	90	109	19	93	102	9
9	97	128	31	94	114	20	90	115	25
10	84	106	22	98	121	23	109	126	17
Mittelwert :	78,7	101,8	23,1	86,6	107,0	20,4	85,9	103,3	17,4
Standardabweichung :	±10,4	±12,6	±5,1	±14,5	±12,1	±3,8	±15,4	±16,0	±9,6

Tabelle XVIII
 Blutzucker und Restreduktion bei 10 Kindern mit neoplastischen Erkrankungen.
 Bestimmung um 12.15 Uhr

Nr.	1. - Tag			2. - 4. Tag			10. - 14. Tag		
	E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J	R
1	77	101	24	82	101	21	79	111	32
2	72	92	20	85	102	17	60	98	38
3	62	88	26	80	101	21	61	87	26
4	85	114	29	109	123	14	79	94	15
5	100	119	19	85	120	35	93	118	25
6	105	126	21	62	98	36	113	142	29
7	71	110	39	121	140	19	99	120	21
8	89	118	29	78	103	25	81	90	9
9	84	108	24	88	109	21	88	116	28
10	85	115	30	82	112	30	123	144	21
Mittelwert :	83,0	109,1	26,1	87,2	110,9	23,9	87,6	112,0	24,4
Standardabweichung :	$\pm 13,1$	$\pm 12,1$	$\pm 6,0$	$\pm 16,2$	$\pm 13,2$	$\pm 7,4$	$\pm 20,7$	$\pm 17,2$	$\pm 8,3$

Tabelle XIX

Blutzucker und Restreduktion bei 10 Kindern mit neoplastischen Erkrankungen.
Bestimmung um 16.30 Uhr

Nr.	1. - Tag			2. - 4. Tag			10. - 14. Tag		
	E	H/J	R	E	H/J	R	E	H/J	R
1	78	98	20	80	109	29	85	120	35
2	83	100	17	93	115	22	58	90	34
3	60	91	31	78	97	19	82	101	19
4	89	101	12	101	118	17	72	97	25
5	101	124	23	83	109	26	103	120	17
6	96	123	27	98	127	29	110	136	26
7	72	97	20	120	136	16	102	125	23
8	93	112	19	115	131	16	104	120	16
9	90	118	28	90	117	37	98	126	28
10	90	112	12	102	127	25	92	102	10
Mittelwert :	85,2	107,6	20,9	96,0	118,6	23,6	90,4	113,7	23,3
Standardabweichung :	$\pm 12,2$	$\pm 11,7$	$\pm 6,4$	$\pm 14,1$	$\pm 11,8$	$\pm 7,3$	$\pm 16,5$	$\pm 15,0$	$\pm 8,0$

004 Verzeichnis der Reagentien und Lieferfirmen

1)	Zinksulfat p.a. (MG 287,54)	Art.Nr. 8883
2)	Zinksulfat-Kochsalzlösung	Art.Nr. 9296
3)	NaCl p.a. (MG 58,44)	Art.Nr. 6404
4)	Kaliumjodidlösung 12,5 %	Art.Nr. 9297
5)	KJ p.a. (MG 160,01)	Art.Nr. 5043
6)	Kaliumferricyanidlösung 0,005-n	Art.Nr. 9931/001
7)	$K_3F(CN)_6$ p.a. (MG 329,26)	Art.Nr. 4973
8)	Essigsäure 3 % p.a.	Art.Nr. 9298
9)	Stärke-Kochsalz-Lösung	Art.Nr. 9299
10)	Stärke (löslich nach Zulkowski)	Art.Nr. 1257
11)	NaOH 0,1-n Titrisol	Art.Nr. 9959/001
12)	Natriumthiosulfatlösung Titrisol	Art.Nr. 9952/001
13)	Natriumthiosulfat p.a. (MG 248,18)	Art.Nr. 6516
14)	Kaliumjodatlösung Titrisol	Art.Nr. 9933/001
15)	KJO_3 p.a. (MG 214,00)	Art.Nr. 5051
16)	Filter Nr. 595 1/2 Fa.Schleicher und Schüll, 3354 Dassel	
17)	Perchlorsäure 0,33 m p.a.	Art.Nr. 519
18)	Triäthanolamin-HCl (MG 185,7)	Art.Nr.15325
19)	Magnesiumchlorid 0,5 m p.a.	Art.Nr. 5833
20)	ATP- $Na_2 \cdot 3H_2O$ (MG 605,2)	Art.Nr.15028
21)	NADP (MG 743,4)	Art.Nr.15600
22)	G-6-PDH spez.Aktivität 140 U/mg	Art.Nr.15303
23)	HK spez.Aktivität 140 U/mg	Art.Nr.15431
24)	Eppendorf Gerätebau, 2 Hamburg 63, Postfach 630324	

Mit Ausnahme der Nr. 18), 20), 21), 22), 23) (Fa. Boehringer, 68 Mannheim) sind alle Reagentien von der Fa. Merck, 61 Darmstadt.

005 Im Text verwandte Abkürzungen

ADP	: Adenosindiphosphat
ATP	: Adosintriphosphat
NAD; DPN	: oxydiertes Nicotinamidadenindinucleotid
NADH; DPNH	: reduziertes Nicotinamidadenindinucleotid
NADP; TPN	: oxydiertes Nicotinomidadenindinucleotidphospha
NADPH; TPNH	: reduziertes Nicotinamidodenindinucleotidphosph
G-6-P	: Glucose-6-phosphat
G-6-PDH	: Glucose-6-phosphatdehydrogenase
GOD	: Glucoseoxydase
POD	: Peroxydase
LDH	: Lactatdehydrogenase
PK	: Pyruvatkinase
HK	: Hexokinase
UDPG	: Uridindiphosphoglucuronsäure
UDP	: Uridindiphosphat
TRAP	: Triäthanolaminpuffer

In den Tabellen verwandte Abkürzungen

E	: enzymatische Bestimmung
H/J	: Bestimmung nach Hagedorn/Jensen
N/S	: Bestimmung nach Nelson/Somogyi
R	: Restreduktion
redukt.	: reduktimetrisch
enzym.	: enzymatisch

Für die freundliche Überlassung des Themas
und die Leitung dieser Arbeit möchte ich
Herrn Prof. Dr. F. Linneweh danken.
Mein besonderer Dank gilt
Herrn Prof. Dr. W. Barthelmai
für seine hilfreiche Beratung und Unterstützung.

LEBENS LAUF

Am 3.11.1943 wurde ich als Tochter des Dipl. Ing. Heinrich Fromm und seiner Ehefrau Käthe, geb. Esau, in Königsberg/Pr. geboren. 1950 und 1951 besuchte ich die Volksschule in Guttau / Krs. Oldenburg. Von 1951 bis 1964 besuchte ich die Volksschule und das Neusprachliche Mädchengymnasium in Mülheim-Ruhr, wo ich am 28.2.1964 die Reifeprüfung ablegte. Im April des gleichen Jahres begann ich mein Medizinstudium an der Universität in Marburg. Nach der Ärztlichen Vorprüfung im September 1966 studierte ich ein Semester an der Universität in Wien und ein Semester in Düsseldorf. Im Oktober 1967 setzte ich mein Studium in Marburg fort und bestand hier im Juli 1970 die Ärztliche Prüfung. Im September 1970 heiratete ich den Medizinalassistenten Christian Steffen. Von Januar 1971 bis Januar 1972 absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit in der Medizinischen Poliklinik, der Chirurgischen Klinik und der Frauenklinik der Universität Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Marburg:

Berendes, Bommer, Brück, Buchholz, Dimroth, Ditt-
rich, Dölle, Drawert, du Mesnil, Exner, Friedrich,
Gedigk, Graul, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Herr-
mann, Jacob, Karlson, Koransky, Korb, Linneweh,
Löhr, Mahr, Martini, Mattes, Petry, Pots, Rodeck,
Rohen, Schiff, Schirren, Schleyer, Schlosser,
Schmid, Schmitz-Moormann, Schrappe, Schwaiger,
Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Straub,
Streicher, Strohmeyer, Walcher, Zilliken

in Wien:

Burian, Chiari, Fellingner, Fuchsig, Gitsch, Kai-
ser, Langer, Novotny

in Düsseldorf:

Amelung, Bricks, Derra, Gedicke, Greef, Hüter,
Jahnke, Kreuzer, Meesen, Schadewaldt, Schild,
Schlipköter.

